

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Berichtsplan 0.1
(vorläufige Version)**

Auftrag N05-03D
Version 1.0
Stand: 05.11.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03D

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 (vorläufige Version) „N05-03D Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen“ wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 1.0 veröffentlicht. Der Berichtsplan Version 1.0 „N05-03D Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen“ ist publiziert unter www.iqwig.de.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2 Würdigung der Stellungnahmen	2
2.1 Auswahl der Population	2
2.2 Berücksichtigung des Lebensalters	2
2.3 Festlegung des Anteils von Patienten mit Weichteilsarkomen	3
3 Literatur	4
4 Dokumentation der Stellungnahmen	5
4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	5
4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	9
4.2.1 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA).....	10
4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen	15
4.3.1 Frau PD Dr. Gerlinde Egerer und Herr Dr. Bernd Kasper.....	16
4.3.2 Herr Prof. Dr. Heribert Jürgens.....	22

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 Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) N05-03D 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 Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) N05-03D Version 1.0. Köln: IQWiG; 2007.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen 5

Tabelle 2: Stellungnahmen von Einzelpersonen 6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EFT	Ewing Family of Tumours
PNET	Primitive Neuroectodermal Tumour
WHO	World Health Organization

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 28.08.2007 wurde der (vorläufige) Berichtsplan „N05-03D Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen² in der Version Nr. 0.1 vom 20.08.2007 veröffentlicht [1]. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 25.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften oder Privatpersonen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) form- und fristgerecht abgegeben.

Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu Änderungen der Version 0.1 des Berichtsplans.

2 Würdigung der Stellungnahmen

In einer Stellungnahme wurde Kritik an den Verfahrensabläufen bei der Berichterstellung des IQWiG geübt. Auch wenn sich diese Kritik konkret auf das vorliegende Projekt bezieht, so ist sie doch allgemeiner Natur, die die Berichterstellung im IQWiG generell betrifft. Verfahrensabläufe sind nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens zur projektspezifischen Methodik und werden deshalb im Folgenden nicht weiter diskutiert. Weiterhin enthielt diese Stellungnahme eine Reihe von Unterstellungen, die zurückgewiesen werden, auf die aber nachfolgend ebenfalls nicht eingegangen wird, da sie letztlich nicht die berichtsspezifische Methodik betreffen.

Folgende methodische Aspekte wurden in den 4 Stellungnahmen diskutiert:

- Auswahl der Population
- Berücksichtigung des Lebensalters
- Festlegung des Anteils von Patienten mit Weichteilsarkomen

2.1 Auswahl der Population (Abschnitt 4.1.1)

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass extraskelettale Ewing-Sarkome zwar historisch den Weichteilsarkomen zugeordnet und betroffene Patienten nach Kriterien von Weichteilsarkomstudien behandelt worden seien. Allerdings sei diese Zuordnung überholt, und sie erfolge (heutzutage) nach molekularen Kriterien.

Der vorliegende Berichtsplan zielt gemäß Auftrag auf die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit einem Weichteilsarkom ab. Knochensarkome sollen nicht Gegenstand der Berichterstellung sein. In aktuellen Empfehlungen und Leitlinien werden das *klassische Ewing-Sarkom der Knochen*, das *Ewing-Sarkom der Weichteile*, der *primitive neuroektodermale Tumor (PNET) der Weichteile oder der Knochen* und der *Askitumor (PNET der Thoraxwand)* aufgrund gemeinsamer molekulargenetischer Eigenschaften in der *Ewing-Sarkom-Familie (Ewing Family of Tumors EFT)* hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose zusammengefasst [2-4].

Insofern wird dem Einwand aus der Stellungnahme Rechnung getragen, und es sollen – abweichend von der ansonsten zu verwendenden WHO-Klassifikation [5] – nicht Tumoren aus der *Ewing-Sarkom-Familie* in den Bericht eingeschlossen werden.

2.2 Berücksichtigung des Lebensalters

In einer Stellungnahme wurde hinterfragt, in welcher Weise die Altersgruppe der Kinder berücksichtigt werden soll. Im Berichtsplan wird für das Lebensalter die Planung einer Subgruppenanalyse angegeben. Damit ist – sofern die Berichterstattung in den einzuschließenden Studien dies zulässt – auch eine separate Betrachtung von Kindern und Erwachsenen vorgesehen.

2.3 Festlegung des Anteils von Patienten mit Weichteilsarkomen

In einer Stellungnahme wurde der geplante Ausschluss von Studien mit weniger als 80 % Patienten mit einem Weichteilsarkom, in denen keine Subgruppenanalyse für dieses Patientenkollektiv durchgeführt wurde, kritisiert, die Grenze 80 % sei willkürlich gewählt.

Erfahrungsgemäß beziehen viele Studien im nichtmedikamentösen Bereich nicht ausschließlich die zu untersuchende Patientenpopulation ein. Damit stellt sich die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien bei Patienten mit zum Beispiel anderen Erkrankungen auf die zu untersuchende Patientenpopulation. Die Festlegung der Grenze auf 80 % dient gerade nicht dazu, Evidenz auszuschließen, sondern es ist im Gegenteil intendiert, den zu betrachtenden Studienpool zu erweitern. Ohne Subgruppenanalyse beziehungsweise den Ausschluss einer relevanten Interaktion zwischen Therapieeffekt und den betrachteten Patientenpopulationen scheint ein Verhältnis von 4:1 von zu untersuchender und nicht zu untersuchender Patientenpopulation noch belastbare Ergebnisse für die zu untersuchende Patientenpopulation zu liefern.

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.
2. Saeter G, ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007; 18 Suppl 2: ii79-ii80. [Zugriff am 02.10.2007]. Gelesen unter: http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/18/suppl_2/ii79.
3. Schütte J, Issels RD, Reichardt P, Hartmann JT. Maligne Knochentumoren. Rostock, Germany: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2006. Gelesen unter: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_163.pdf.
4. Paulussen M, Frohlich B, Jurgens H. Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. Paediatr Drugs 2001; 3: 899-913.
5. WHO working group. WHO classification of soft tissue tumours. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, Herausgeber. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2002. Seiten 9-11.

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 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
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Herr Dr. Steffen Wahler	Ja	Nein						
	Herr Henning Thole	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Tabelle 2: Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Frau PD Dr. Gerlinde Egerer	Nein							
Herr Prof. Dr. Heribert Jürgens	Nein							
Herr Dr. Bernd Kasper	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 Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ 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?⁴

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 bzw. 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?

¹ 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.

² 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.

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

⁴ 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 bzw. 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 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)

Autoren:

Herr Dr. Steffen Wahler, Geschäftsführer Gesundheitsökonomie
Herr Henning Thole, Referent Gesundheitsökonomie

Adresse:

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

**Stellungnahme zum Berichtsplan
„Autologe Stammzelltransplantationen bei
Weichteilsarkomen“ - Auftrag A05-03 D**

Einleitung und Problemstellung

Am 28.08.2007 wurde der Berichtsplan „Autologe Stammzelltransplantationen bei Weichteilsarkomen“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anhörung gestellt. Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substanzielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt. Diese gesetzlichen Forderungen werden von den Methoden des IQWiG in der aktuell gültigen Fassung nicht adressiert und können daher nicht erfüllt werden. Der Berichtsplan sollte grundlegend überarbeitet werden, Abweichungen des Berichtsplans in Bezug auf die gesetzlichen Forderungen und damit Verletzungen derselben ergeben sich an Kernpunkten wie folgt:

Seite 1/4

Fehlende Transparenz und mangelnde Beteiligung

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren *hohe Verfahrenstransparenz* und eine *angemessene Beteiligung* der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer *Beteiligung in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens*. Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick.¹ Das Methodenpapier Version 2.0 erfüllt diese Forderungen nicht.

Der Auftrag wurde am 15.03.2005 vom G-BA beauftragt und am 08.11.2005 konkretisiert. Im Berichtsplan finden sich hierzu keinerlei Informationen, insbesondere keine Informationen zu Studien oder anderen Datenquellen, anhand derer der Auftrag konkretisiert wurde, oder Methoden, die hierbei zur Anwendung kamen. Basis einer solchen Konkretisierung müssen jedoch Analysen vorhandener Informationen gewesen sein. Die fehlende Darlegung macht den laut Gesetz zu beteiligenden eine adäquate Kommentierung weitestgehend unmöglich, da der vorliegende Stand in Bezug auf den tatsächlich beauftragten Stand in Unkenntnis der Ausgangslage nicht überprüfbar ist.

Die fehlenden Angaben sind zu ergänzen, insbesondere Zeitpunkte und Inhalte von Gesprächen / Konkretisierungen, die Recherche-

Hausvogtelplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

¹ Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;
<http://djp.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

strategie zur Konkretisierung des Auftrages und die Auswahlkriterien für die recherchierten Quellen, sowie die begründende Darlegung der damals getroffenen Entscheidungen.

Die getroffene Auswahl der einzuschließenden Tumorarten bzw. -formen lässt sich aus dem IQWiG-Berichtsplan ebenfalls nicht nachvollziehen. Dies ist von grundsätzlicher Bedeutung, um hier nicht relevante Formen auszuschließen, als auch von besonderer Bedeutung, da es sich hier um eine besonders heterogene Erkrankungsgruppe handelt. Aus dem Berichtsplan wird nicht ersichtlich, ob und in welchem Umfang ggf. Fachexperten zur Definition der einzuschließenden Tumorarten bzw. -formen einbezogen wurden.

Seite 2/4

Nichteinhaltung methodischer Standards

Da der entsprechende Bericht des IQWiG seit 2005 in Bearbeitung ist, ist es als nahezu sicher anzunehmen, dass Änderungen am Berichtsplan unter Kenntnis von Analysen erfolgt sind. Eine Angabe des/der Recherchezeitpunkt(e)s der durchgeführten Recherchen und der Ergebnisse der Recherchen erfolgt jedoch nicht. Aus dem angehängten Literaturverzeichnis lässt sich jedoch entnehmen, dass im Verlauf des Jahres 2006 und 2007 veröffentlichte Informationen Eingang in den Berichtsplan gefunden haben.

Somit wurde der Berichtsplan, der seit 2005 im IQWiG in Bearbeitung ist,² höchstwahrscheinlich mehrfach bearbeitet und / oder verändert. Er könnte damit in der vorliegenden Fassung auch ein Amendment darstellen und somit neben den Transparenzregelungen des GKV-WSG auch internationale Methodik verletzen, da Änderungen an Berichtsplänen begründet werden müssen, insbesondere in Bezug auf folgende Aspekte:^{3,4,5}

- Was ist der Grund für die Änderung?
- Erfolgt die Änderung, nachdem man bereits Daten aus den Studien kennt und die eine Beeinflussung darstellen, oder ist der Grund, dass etwas vergessen wurde?
- Passt die Suchstrategie weiterhin zur Fragestellung? (v.a. wenn die initiale Suche bereits durchgeführt wurde.)

² siehe Jahresberichte 2005 und 2006 des IQWiG

³ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 4.6, S. 63-64
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>,
(Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

⁴ ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice, Absatz 1.45, S. 10
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (Zugriff: 17.07.07,
16:00 Uhr)

⁵ ICH E8: General Considerations for clinical trials, Absatz 3.2.3, S. 13,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf> (Zugriff: 17.07.07,
16:00 Uhr)



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

- Ist die Datensammlung an die modifizierte Fragestellung angepasst?

Unter Bezug auf die zuvor benannte fehlende Transparenz und die mangelnde Beteiligung muss festgestellt werden, dass, obwohl der Berichtsplan zur Anhörung gestellt wird, dieser wegen grundlegender Mängel gesetzliche Anforderungen nicht erfüllt.

Zu dem Berichtsplan muss der Tätigkeitsplan aus dem IQWiG, d.h. eine Darlegung, wer bisher was und wann an dem Berichtsplan gearbeitet bzw. geändert hat, ergänzt werden. Dazu gehören auch die Unterlagen und die Darlegungen der Entscheidungen aus der Konkretisierungsphase. Eine gesetzeskonforme Beteiligung der (Fach-) Öffentlichkeit ist nur unter Kenntnis dieser Informationen möglich.

Seite 3/4

Fehler in der Recherche und der Berichtsplanentwicklung – Selektivität in Bezug auf Erwachsene

Die im Berichtsplan getroffenen Darlegungen fokussieren auf die Situation mit Erwachsenen. Im Berichtsplan wird nicht klar, wie insgesamt mit der Patientengruppe „Kinder“ umgegangen werden soll, der Berichtsplan adressiert diffus alle Patienten. Dies ist verwunderlich, da die als Referenz 29 angeführte Quelle des NICE (s. 4 NICE) ausdrücklich erwähnt, dass es für Kinder eine eigene Leitlinie gibt. Diese ist aber nicht Gegenstand der angehängten Literaturliste, ebenso fehlen vorhandene deutschsprachige Leitlinien. Die Recherche, auf der der Bericht aufbaut, scheint daher unsystematisch zu sein, der Berichtsplan als Resultat fehlerhaft.

Unklare Festlegung der Anteile von Patienten in Studien

Unter Punkt 4.1.1 wird erwähnt, dass der Anteil der Patienten mit Weichteilsarkomen mindestens 80 % betragen muss, damit eine Studie eingeschlossen werden kann. Dies ist nicht begründet und daher nicht nachvollziehbar. Gerade weil es sich hier um eine seltene Erkrankung handelt, und die Gruppe der Weichteiltumoren eine heterogene Gruppe von Krankheiten darstellt, können die betroffenen Patiententeilgruppen in den Studien u. U. sowohl absolut als auch anteilmäßig gering sein. Die Festlegung einer willkürlichen Grenze von 80 % kann möglicherweise Evidenzen ausschließen und ist nicht gesetzeskonform.

Insofern ist fraglich, ob bei Anwendung der Kriterien unter 4.1.1 die unter 4.1.4 getätigte Aussage, dass die gesamte Evidenzlage zur Berücksichtigung kommen soll, überhaupt greift.

Der entsprechende vom IQWiG gesetzte Grenzwert von 80 % sollte fallen gelassen, zumindest aber sinnvoll geändert werden.



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Endpunkte

Im GKV-WSG werden materielle Kriterien benannt, die durch das IQWiG bei der Erstellung der Berichte besonders zu berücksichtigen sind. In den unter 4.1.3 im Berichtsplan definierten Zielgrößen sind zwar einige Endpunkte angesprochen, die die Lebensqualität adressieren können. Es fehlen jedoch Hinweise darauf, dass diese Zielgrößen unter Berücksichtigung der Patientenerwartung formuliert wurden. Eine äquivalente Beteiligung von Patienten oder anderen Fachgruppen an der Erstellung des Berichtsplans lässt sich nicht erkennen.

Dies wird v. a. vor dem Hintergrund wirksam, dass z. B. das NICE in der unter Referenz 29 angeführten Quelle ausdrücklich darauf verweist (S. 9 NICE), dass die Patienten sowohl über klinische Studien zur Behandlung der Weichteilsarkome aufgeklärt als auch unterstützt werden sollen, daran teilzunehmen.

Seite 4/4

Hierdurch wird deutlich, dass noch nicht routinemäßig eingeführte Behandlungsverfahren eine hohe Bedeutung für die betroffenen Patienten haben.

Die Empfehlung des NICE ist das Ergebnis eines umfangreichen Bewertungsprozesses, der offen und multidisziplinär durchgeführt wurde. Die Bedeutung der vom NICE getätigten Empfehlung reflektiert damit ausdrücklich auch den Wert von therapeutischen Optionen in Studien und deren Bedeutung für den Patienten in einer Situation mit ernster Prognose.

Um die vom Gesetz geforderten Nutzenaspekte in diesem Bericht abzubilden, sollte eine Definition der Fragestellung und der Endpunkte zusammen mit den vom Gesetz Genannten zu Beteiligten erfolgen, optimalerweise in Form eines Scoping-Workshops.

Fazit

Der Erstellungsprozess des Berichtsplans ist intransparent, der Berichtsplan fehlerhaft. Der Berichtsplan sollte unter aktiver Einbeziehung aller relevanten Gruppen analog den Forderungen des GKV-WSG überarbeitet bzw. neu erstellt werden. Insbesondere die Definition der einzuschließenden Tumorarten- bzw. -formen und die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien sollte unter Hinzuziehung dieser Expertise erfolgen.

Berlin, 20.09.07

4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen

4.3.1 Frau PD Dr. Gerlinde Egerer und Herr Dr. Bernd Kasper

Adresse:

Universitätsklinikum Heidelberg

Medizinische Klinik

Abteilung Innere Medizin V: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg



UniversitätsKlinikum Heidelberg

EINGEGANGEN 24. Sep. 2007

Medizinische Klinik und Poliklinik • Im Neuenheimer Feld 410 • D-69120 Heidelberg

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen**
**Stellungnahme zum Berichtsplan (vorläufige
Version) / Amendment zum Berichtsplan N05-
03D**
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillener Str. 27

51105 Köln

Medizinische Klinik und Poliklinik

Abteilung Innere Medizin V
Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. A. D. Ho

Im Neuenheimer Feld 410
D-69120 Heidelberg
Germany
☎ (+49) 06221/56-8008
☎ (+49) 06221/56-6824
erstellt am: 12.09.2007 / kas

Stellungnahme zum Berichtsplan (vorläufige Version) / Amendment zum Berichtsplan N05-03D / Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

Wir erlauben uns mit diesem Schreiben eine Stellungnahme zum oben genannten Berichtsplan (vorläufige Version) abzugeben.

Punkt 1) Bezüglich der im Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik haben wir keine Kommentare.

Punkt 2) Wir möchten jedoch mit diesem Schreiben bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten darstellen. Die Literatur, die sich mit dem Stellenwert der Hochdosischemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation in der Therapie von Knochen- und Weichteilsarkomen beschäftigt, ist spärlich. Die größte homogene Studie von 30 Patienten mit metastasierten Weichteilsarkomen, die mit einer Hochdosischemotherapie aus Etoposide, Ifosfamide und Cisplatin konditioniert wurden, wurde bisher von Blay und

Mitarbeitern veröffentlicht [Literaturliste des Berichtsplans: Zitat 35]. Die Ansprechraten nach der Hochdosischemotherapie lagen bei 18 % bis 66 %. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei sieben Monaten, das Gesamtüberleben bei 19 Monaten. Einige der Patienten erreichten dauerhafte komplette Remissionen, insbesondere die Subgruppe von Patienten, die vor der Hochdosischemotherapie in kompletter Remission war. Die Hochdosischemotherapie wirkte somit als konsolidierende Therapie. In der zuletzt veröffentlichten Studie zu diesem Thema führten die Autoren bei 19 Patienten in kompletter oder partieller Remission nach konventioneller Chemotherapie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation durch. Obwohl das 5-Jahres progressionsfreie Überleben signifikant länger war für die Patienten, die mit einer Hochdosischemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation behandelt wurden, zeigte sich in den beiden Gruppen kein Unterschied im 5-Jahres Gesamtüberleben [1].

Die aktuelle Analyse unserer eigenen Daten umfasst 38 Patienten mit Knochen- und Weichteilsarkomen, die im Zeitraum zwischen August 1998 und März 2007 mit einer Hochdosischemotherapie und anschließenden autologen Blutstammzelltransplantation behandelt wurden. Die Histologien umfassten Tumoren der Ewing Sarkom Familie (n = 10), Osteosarkome (n = 6), Chondrosarkome (n = 1), Synovial Sarkome (n = 5), MPNST (n = 4), Leiomyosarkome (n = 3), Liposarkome (n = 2), Rhabdomyosarkome (n = 2), MFH (n = 1), Meningosarkom (n = 1), und nicht weiter zu spezifizierende (not otherwise specified, NOS) Weichteilsarkome (n = 3). Das mediane Alter der Patienten bei Transplantation lag bei 34 Jahren [Spanne: 13-65]. Es wurden unterschiedliche Konditionierungsschemata im Rahmen der Hochdosischemotherapie eingesetzt. In der Verlaufsuntersuchung nach der konventionellen Chemotherapie unmittelbar vor der Hochdosischemotherapie wurden gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien zwölf komplette Remissionen (no evidence of disease, NED), 17 partielle

Remissionen (PR), drei stabile Erkrankungen (SD) und sechs Krankheitsprogressionen (PD) erreicht. Das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) für alle Patienten lag bei 19,1 Monaten [Range: 0-121], das mittlere Gesamtüberleben (OS) bei 27,6 Monaten [Range: 0-121]. Zwölf Patienten (33 %) in kompletter Remission vor Hochdosischemotherapie zeigten ein mittleres PFS von 48,8 Monaten [Range: 3-121] und ein OS von 58,9 Monaten [Range: 7-121]. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PFS ($p = 0,0002$) und des OS ($p = 0,0001$) zwischen den zwölf NED Patienten im Vergleich zu den 26 „non-NED“ Patienten [2].

Obwohl einige Subtypen von Sarkomen wie beispielsweise die Rhabdomyosarkome, Tumoren der Ewing Sarkom Familie oder Synovial Sarkome chemosensitiv sind, sprechen die meisten Knochen- und Weichteilsarkome nur mäßig auf chemotherapeutische Substanzen an mit Ansprechraten an kompletten Remissionen von weniger als 10 %. Eine Möglichkeit der Verbesserung der Prognose der Patienten ist die Erhöhung der Ansprechrate durch eine Behandlung mit einer höher dosierten Chemotherapie unterstützt durch eine autologe Blutstammzelltransplantation. Der Stellenwert der Hochdosischemotherapie wurde jedoch bisher nur in kleinen, nicht randomisierten Studien untersucht. Das dargestellte Kollektiv von 38 Patienten mit Knochen- und Weichteilsarkomen stellt die größte bisher publizierte Patientengruppe zur Untersuchung dieser Fragestellung dar und bestätigt die Daten der französischen Gruppe um Blay. Insbesondere Patienten in kompletter Remission vor Hochdosischemotherapie profitierten von dieser Therapiestrategie mit einem verlängerten PFS von 48,8 Monaten und einem OS von 58,9 Monaten. Zehn der zwölf Patienten der NED Gruppe waren Knochensarkome mit acht Tumoren der Ewing Sarkom Familie, einem Patienten mit einem Osteosarkom und einem Patienten mit einem Chondrosarkom. Kürzlich vorgestellte Daten zur Hochdosischemotherapie bei Ewing Sarkomen zeigten einen signifikanten Unterschied im 5-Jahres rezidivfreien Überleben von 68 % für die Patienten, die mit einer Hochdosischemotherapie

behandelt wurden, im Gegensatz zu 35 % für die Patienten, die eine konventionelle Chemotherapie erhielten [3].

Die Ergebnisse demonstrieren, dass die Hochdosischemotherapie bei Knochen- und Weichteilsarkomen die Rezidivrate senken und das Überleben vor allem der Patienten in kompletter Remission nach konventioneller Chemotherapie verbessern kann. Die Hochdosischemotherapie wirkt hier im Sinne einer konsolidierenden Therapie. Aus den vorliegenden Daten kann jedoch nicht gefolgert werden, dass eine Hochdosischemotherapie generell die Prognose von Patienten in kompletter Remission nach konventioneller Chemotherapie verbessert. Diese Frage kann letztlich nur durch eine randomisierte Studie hinreichend beantwortet werden. Die Prognose für Patienten in partieller Remission oder mit einer stabilen Krankheitssituation vor Hochdosischemotherapie war schlechter. Patienten im Krankheitsprogress profitierten nicht von einer hoch dosierten Chemotherapie. Nicht chemosensitive Patienten scheinen folglich nicht von diesem Konzept zu profitieren. Es lässt sich daher aus den vorliegenden Daten ableiten, dass eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation nicht bei Patienten mit PD oder SD durchgeführt werden sollte. Mögliche Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie sind junge, ansonsten gesunde Patienten in gutem Allgemeinzustand in kompletter oder partieller Remission vor geplanter Hochdosischemotherapie oder solche, die durch eine Operation oder Bestrahlung mit großer Wahrscheinlichkeit eine komplette oder partielle Remission erreichen können. Insgesamt bleibt die Therapiestrategie der Hochdosischemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation in der Behandlung von Sarkomen ein palliatives therapeutisches Vorgehen. Sie kann verglichen mit weniger intensiven und weniger toxischen Therapieschemata nicht als Standard angesehen werden und sollte nicht außerhalb klinischer Studien erfolgen.

Wir bitten um Berücksichtigung dieser Stellungnahme bei der endgültigen Erstellung des Berichtsplans.

Mit freundlichen Grüßen,



PD Dr. med. Gerlinde Egerer
Oberärztin der Klinik



Dr. med. Bernd Kasper
Facharzt für Innere Medizin

Ergänzende Literaturangaben:

1. **Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahmen S, Licht T, Baumert J, Straka C, Heinrich M, Salat C, Hiddemann W, Issels RD.** Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Oncology* 2006; 71: 32-39.
2. **Kasper B, Dietrich S, Mechtersheimer G, Ho AD, Egerer G.** Large institutional experience with dose-intensive chemotherapy and stem cell support in the management of sarcoma patients. *Oncology* 2007 (in press).
3. **Ferrari S, Alvegard T, Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Bernini G, Brach del Prever A, Picci P, Bacci G, Smeland S.** Non-metastatic Ewing's family tumors: High-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Preliminary results of the Italian/Scandinavian ISG/SSG III protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 18S (abstract 10014).

4.3.2 Herr Prof. Dr. Heribert Jürgens

Adresse:

Herr Prof. Dr. Heribert Jürgens

Studienleiter der EURO-E.W.I.N.G. 99 (EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups - Ewing Tumour Studies 1999)

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde

- Pädiatrische Hämatologie / Onkologie -

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster



Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
– Pädiatrische Hämatologie und Onkologie – • EURO-E.W.I.N.G. 99 Studie
48129 Münster

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

Fax 0221 35685 1



Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
– Pädiatrische Hämatologie und Onkologie –
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

EURO-E.W.I.N.G. 99 - Studie / Trial Office:
Hausadresse: Domagkstr. 24
48149 Münster
Postadresse: 48129 Münster

Vermittlung Tel: (0251) 83 - 0
Pforte Tel: (0251) 83 - 48002
Studiensekretariat Tel: (0251) 83 - 57749
Fax: (0251) 83 - 56489
e-mail: ewing@uni-muenster.de
<http://www.klinikum.uni-muenster.de/institute/paedonc/>

25. September 2007

EINGEGANGEN 27. Sep. 2007

Betr.: Berichtsplan (Vorläufige Version) "Autologe Stammzelltransplantation bei
Weichteilsarkomen"
Auftrag N05-03D, Stand 20.08.2007

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Studienleitung für das Ewing-Sarkom-Therapieoptimierungsstudienprojekt der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) haben wir Ihren Berichtsplan über "Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen" durchgesehen. Dieser Berichtsplan umfasst auch Ewing-Sarkome in extraskelettaler Präsentation.

Vor der Ära der molekularen Typisierbarkeit von Ewing-Sarkomen sind extraskelettale Ewing-Sarkome traditionell den Weichteilsarkomen zugeordnet und nach den Kriterien von Weichteilsarkom-Studien behandelt worden. Mit der molekularen Klassifizierbarkeit über die in der Regel EWS-FLI1-Fusion erfolgt die Zuordnung nach molekularen Kriterien und weniger nach Systembezug, zumal sich immer mehr die biologische Identität zwischen skelettalen und extraskelettalen Ewing-Sarkomen herausgestellt hat.

In den aktuellen europäischen und nordamerikanischen Ewing-Sarkom-Therapieoptimierungsstudien werden daher skelettale und extraskelettale Ewing-Sarkome nach einheitlichen Kriterien erfasst und therapiert. Bei den Hochrisiko-Ewing-Sarkomen, so den ungünstig auf primäre Chemotherapie ansprechenden wie den primär metastasierten, gehört die Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zum derzeitigen Standard der Therapie bzw. ist unter systematischer Evaluation.

Wir bitten, diesen Umstand bei der Beurteilung des Stellenwertes der autologen Stammzelltransplantation für extraskelettale Ewing-Sarkome zu berücksichtigen, zumal nach der Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Therapie von pädiatrischen

Das Universitätsklinikum Münster ist zu erreichen mit den Buslinien Nr. 3, 4, 5, 11, 12, 14, 20, 34, R53, R64, 563 und 564.
Aufgrund der Parkplatzsituation raten wir von der Anreise mit dem Pkw ab.



Schreiben vom 25.09.07, Seite 2/2

Malignomen nach den Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie als Standard der Patientenversorgung anzuerkennen ist.

Für eine weitere Rücksprache und auch die Zusendung von entsprechenden Referenzen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Heribert Jürgens
Studienleiter GPOH-Ewing-Sarkom-Studie

N/ Herrn Prof. Dr. T. Klingebiel, Vorsitzender der GPOH, Klinikum der JWG-Universität, Zentrum für Kinderheilkunde, Klinik III, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt