

**Allogene
Stammzelltransplantation mit
nicht verwandtem Spender bei
der Indikation Hodgkin-
Lymphom**

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag N05-03F
Version 1.0
Stand: 12.02.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03F

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2 Würdigung der Stellungnahmen.....	2
2.1 Ziele der Untersuchung	2
2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
2.1.1.1 Intervention und Vergleichsbehandlung	3
2.1.1.2 Zielgrößen	3
2.1.1.3 Studientypen.....	4
2.1.2 Informationsbeschaffung.....	7
2.2 Literaturverzeichnis	8
3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	9
3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen.....	9
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
GvHL-Effekt	Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekt (Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom-Effekt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 11.11.2008 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 30.10.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.12.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik etc., angesprochen. Auf die letztgenannten Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

2.1 Ziele der Untersuchung

In einer Stellungnahme fanden sich an mehreren Stellen Kommentare, die sich auf die Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung bezogen. Einer Anmerkung zufolge solle das Ziel des Berichts sein, das Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation im Allgemeinen – unabhängig vom Verwandtschaftsverhältnis der Spender – zu beurteilen. Für dessen Nachweis müsse dem Stellungnehmenden zufolge ein Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekt (GvHL-Effekt = Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom-Effekt) belegt sein. Als Beispiel wurde eine Publikation von Thompson et al. [1] angeführt.

Gemäß der Methodik des Instituts [2] gehört es nicht zu den Aufgaben des IQWiG, das Wirkprinzip medizinischer Verfahren zu prüfen, sondern deren Nutzen und Schaden für die Patienten. Das theoretische Erklärungsmodell, das einer Intervention zugrunde liegt, ist bei der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen seitens des Instituts von untergeordneter Bedeutung. D. h., dass der Nachweis einer möglichen Existenz eines GvHL-Effekts keinen wesentlichen Stellenwert in dieser Untersuchung haben wird. Hingegen wird die Bewertung des Nutzens ebenso wie des Schadens der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte den Fokus dieses Berichts darstellen. Diesen Fokus verfolgten auch die Autoren der in der oben genannten Stellungnahme angeführten Studie [1], in der sie die allogene Stammzelltransplantation mit der kombinierten Chemo-Radiotherapie verglichen. Lediglich in der Zusammenfassung griffen die Autoren den Ansatz des GvHL-Effekts auf, dessen Existenz sie aufgrund der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten als nachgewiesen interpretierten.

Wie bereits im Abschnitt „Studientypen“ des vorläufigen Berichtsplans dargestellt, werden auf dem Evidenzlevel vergleichender Studien zunächst alle Studien zur allogenen Stammzelltransplantation – unabhängig vom Spendertyp – erfasst, um einen Überblick über die Studienlage zu erhalten. Der an das IQWiG gerichtete Auftrag bezieht sich aber ausschließlich auf die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender. Da eine Äquivalenz der Transplantationen mit verwandtem und nicht verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom weder qua Definition noch über eine Extrapolation aus anderen Indikationen postuliert werden kann, wird die Nutzenbewertung gemäß dem an das IQWiG gerichteten Auftrag ausschließlich auf der Basis von Ergebnissen zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender durchgeführt.

Um die Ziele der Untersuchung deutlicher herauszustellen, wurden diese im Berichtsplan präzisiert.

2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

2.1.1.1 Intervention und Vergleichsbehandlung

Ein Stellungnehmender merkte an, dass bei der gegebenen Indikation keine Standardtherapie existiere und aus diesem Grund keine Kontrollgruppe definiert werden könne. Zudem wurde von diesem Stellungnehmenden die Forderung formuliert, zu prüfen, ob Unterschiede zwischen der Stammzelltransplantation mit verwandtem und mit nicht verwandtem Spender bestehen.

In der aktuellen Deklaration von Helsinki fordert die World Medical Association, dass die „benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention ...“ [3, § 32]. Bei der Überprüfung des Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ist es somit beispielsweise möglich, diese im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation oder im Vergleich zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport zu betrachten. Beide werden derzeit von verschiedenen Forschergruppen als Behandlungsoptionen beim rezidierten oder refraktären Hodgkin-Lymphom empfohlen (vgl. Abschnitt 1.4.2 des Berichtsplans). Auch ein Vergleich mit der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender ist unter Beachtung unten genannter Einschränkungen möglich. Diese Option wurde im vorläufigen Berichtsplan nicht explizit formuliert, der letzte Satz im Abschnitt „Intervention und Vergleichsbehandlung“ schließt diesen Vergleich aber ein. Stammzellen nicht verwandter Spender kommen in der Regel aber nur zum Einsatz, wenn kein adäquater verwandter Spender vorhanden ist. Die Transplantation mit einem nicht verwandten Spender ist daher für Patienten mit geeignetem verwandtem Spender keine alternative Behandlungsform. Ein Vergleich dieser beiden Formen der allogenen Stammzelltransplantation könnte jedoch von theoretischem Interesse für die Nutzenbewertung sein, wenn die Studienlage keine eindeutigen Aussagen zur Transplantation mit einem nicht verwandten Spender ermöglicht.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.1.1.2 Zielgrößen

Eine Stellungnahme bezog sich auf die im vorläufigen Berichtsplan formulierten Zielgrößen und zielte darauf ab, dass der Umgang mit dem in der Auftragskonkretisierung formulierten Endpunkt der „therapiefreien Zeit“ unklar sei.

Die therapiefreie Zeit ist implizit in der Zielgröße „krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt“ enthalten und wurde daher nicht gesondert aufgelistet. Die

Operationalisierung von Zielgrößen wird in IQWiG-Berichten in der Regel dargestellt. Darüber hinaus kann die therapiefreie Zeit auch Gegenstand von Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sein, die ebenfalls als Zielgröße im vorläufigen Berichtsplan aufgeführt wurde. Eine Ergänzung der therapiefreien Zeit als gesonderter Endpunkt im Berichtsplan wurde deshalb nicht vorgenommen.

2.1.1.3 Studientypen

Die im vorläufigen Berichtsplan dargelegten Studientypen wurden in beiden Stellungnahmen kritisch kommentiert. Die verschiedenen angesprochenen Aspekte werden im Folgenden erörtert.

Fallserien

(a) Beschränkung des Einschlusses von Fallserien ausschließlich bei unzureichender Studienlage

Bezüglich der Beschränkung des Einschlusses von prospektiven und retrospektiven unkontrollierten klinischen Studien ausschließlich bei unzureichender Studienlage wurde in einer Stellungnahme angeregt, aufgrund der diffizilen Bewertungssituation prospektive und retrospektive klinische unkontrollierte Studien von vornherein in die Bewertung einzu-beziehen. Und auch in der zweiten Stellungnahme wurde festgestellt, dass aufgrund der geringen Anzahl von Patienten ein Rückgriff auf große prospektive Studien grundsätzlich nicht möglich sei.

Eine Forderung nach großen Studien wurde im vorläufigen Berichtsplan nicht gestellt. Auch von einer Nutzenbewertung allein auf der Basis prospektiver kontrollierter Studien wurde abgewichen. Diese Abweichung wurde vorgenommen, da bei extrem seltenen Fällen wie der Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom eine Forderung nach Studien mit einer Vergleichsgruppe unangemessen sein kann [2,4]. Grundsätzlich gibt es dennoch „kein überzeugendes Argument, bei kleinen Populationen (z. B. Patienten mit seltenen Erkrankungen oder Untergruppen häufiger Erkrankungen) [...] von der Hierarchie der Evidenzgrade abzuweichen. Auch Patienten mit sehr seltenen Erkrankungen haben einen Anspruch auf eine möglichst sichere Information über Behandlungsoptionen“ [2, S. 41] [5]. Wenn vergleichende Studien in ausreichender Zahl und Qualität vorliegen, ist aufgrund ihrer höheren Ergebnissicherheit eine Berücksichtigung von Studien niedrigerer Evidenz mit höherer Ergebnisunsicherheit somit nicht angezeigt. Eine Ausnahme würde in diesem Fall nur in Betracht kommen, wenn die Informationen zu prospektiven und retrospektiven klinischen unkontrollierten Studien darauf hindeuten, dass ein dramatischer Effekt erwartet werden kann. Die Methoden des Instituts sehen vor, dass entsprechende Unterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht werden können und diese für den Einschluss in die Nutzenbewertung geprüft werden [2]. Eine Modifikation des Berichtsplans bezüglich des

Einschlusses von prospektiven und retrospektiven klinischen unkontrollierten Studien ist aus den genannten Gründen nicht erforderlich.

In einer Stellungnahme wurde im Zusammenhang mit der Beschränkung des Einschlusses von unkontrollierten Studien ausschließlich bei unzureichender Studienlage des Weiteren kritisiert, dass unklar sei, was eine „unzureichende Studienlage“ sei.

Als „unzureichend“ wird die Studienlage angesehen, wenn Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität nicht vorliegen. Dies gilt in Analogie zu der Formulierung, die im vorläufigen Berichtsplan gewählt wurde, um darzustellen, ab wann von randomisierten kontrollierten Studien auf Studientypen niedrigerer Evidenz abgewichen wird. Zur Klarstellung wurde die Passage zur „unzureichenden Studienlage“ im Berichtsplan geändert.

(b) Beschränkung auf unkontrollierte Studien mit mindestens 10 nicht verwandten Spendern

Bezüglich der Beschränkung auf unkontrollierte Studien mit mindestens 10 nicht verwandten Spendern wurden in beiden abgegebenen Stellungnahmen Bedenken geäußert.

In einer Stellungnahme wurde angenommen, dass die für den Einschluss in die Nutzenbewertung geltende Voraussetzung von mindestens 10 nicht verwandten Spendern pro Studie für alle Studientypen gelte. Diese Vorgehensweise wurde als wissenschaftlich nicht begründbar bezeichnet, ebenso wie postuliert wurde, dass dies zu einer willkürlichen Selektion von Daten führen würde. Die Annahme, dass die Einschränkung für alle Studientypen gelte, ist nicht richtig, da sie sich ausschließlich auf nicht vergleichende Studien bezieht. Bei vergleichenden Studien, in denen die Ergebnisse nicht differenziert nach verwandten und nicht verwandten Spendern berichtet werden, sollen lediglich Autorenanfragen nach zusätzlichen Informationen erst ab einer Anzahl von mindestens 10 nicht verwandten Spendern gestellt werden. Eine willkürliche Selektion bei vergleichenden Studien findet somit nicht statt.

Die andere Stellungnahme hinterfragte, ob die genannte Beschränkung auf unkontrollierte Studien mit mindestens 10 nicht verwandten Spendern insbesondere vor dem Hintergrund möglicher notwendiger Subgruppenbetrachtungen zielführend sei.

Der Einschluss von unkontrollierten Studien in die Nutzenbewertung begründet sich allein darin, dass aus diesen Studien gegebenenfalls ein dramatischer Effekt abgeleitet werden kann. Bei Existenz eines dramatischen Effekts ist zu erwarten, dass dieser in jeder Studie mit einer ausreichend großen Anzahl eingeschlossener Patienten erkennbar ist. Eine orientierende Vorabrecherche hat ergeben, dass durchaus unkontrollierte Studien publiziert sind, in denen der Anteil nicht verwandter Spender mehr als 10 Personen beträgt. Es ist für die Nutzenbewertung durch den Einschluss von Studien mit geringer Patientenzahl kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten. Aus diesem Grund erscheint die Festlegung der

Mindestanzahl von 10 Patienten gerechtfertigt. Bei dieser Vorgehensweise handelt es sich nicht um eine willkürliche Selektion, sondern um eine a priori vorgenommene Einschränkung anhand eines objektivierbaren Merkmals, die den Projektaufwand in ein sinnvolles Verhältnis zum erwarteten Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom setzt.

Der Berichtsplan wurde um die im vorhergehenden Abschnitt dargestellte Begründung ergänzt.

(c) Der dramatische Effekt

In einer Stellungnahme wurde darum gebeten, bei der Prüfung hinsichtlich eines „dramatischen Effekts“ zu berücksichtigen, dass nicht nur die Klärung eines möglichen Zusatznutzens relevant sei, sondern ebenso die Feststellung einer Äquivalenz der zu prüfenden Intervention zu anderen therapeutischen Verfahren.

Um zu einer belastbaren Aussage hinsichtlich der Äquivalenz einer Intervention zu anderen Verfahren zu kommen, sind vergleichende Studien, in denen Strukturgleichheit gewährleistet ist, unabdingbar. Ein dramatischer Effekt, der in unkontrollierten Studien die einzige Möglichkeit eines Nutzenbelegs darstellt, liegt nur bei einer derart starken Ausprägung des Effekts vor, dass nicht davon auszugehen ist, dass dieser auf Störgrößen zurückgeführt werden könnte. Wie in den Allgemeinen Methoden (Version 3.0) des IQWiG angeführt, schlagen Glasziou et al. in einer ersten Annäherung vor, „einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt“ [2, S. 40] [6]. In einem solchen Fall wäre also ein Nutzenbeleg durch Studien möglich, in denen keine Strukturgleichheit gegeben bzw. im Extremfall kein Vergleich mit einer anderen Behandlung vorgesehen ist. Der Nachweis einer Äquivalenz ist jedoch anhand solcher Studien rein definitionsgemäß nicht möglich, da Äquivalenz gerade das Gegenteil eines dramatischen Effekts impliziert. Darüber hinaus ist allgemein akzeptiert, dass Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudien besonders hohe (qualitative) Anforderungen erfüllen müssen [2].

Eine Änderung oder Ergänzung im Berichtsplan wurde nicht vorgenommen.

Daten aus Transplantationsregistern

In beiden abgegebenen Stellungnahmen wurde angeregt, Registerdaten zu berücksichtigen. Auswertungen von Registerdaten waren im Abschnitt „Studientypen“ des vorläufigen Berichtsplans bereits implizit enthalten. Zur Verdeutlichung wurden im aktuellen Berichtsplan im Abschnitt „Studientypen“ kleine Ergänzungen vorgenommen.

2.1.2 Informationsbeschaffung

In einer Stellungnahme wurde auf eine laufende Analyse hingewiesen [7], deren Daten im Bericht Berücksichtigung finden sollten, sobald erste Auswertungen stattgefunden hätten. Des Weiteren fanden in dieser Stellungnahme 2 vergleichende Studien Erwähnung [1,8]. Beide werden bei der Sichtung der Literatur berücksichtigt, ebenso wie die Auswertung der laufenden Analyse bei der Projektgruppe angefragt wird.

Für den Berichtsplan ergaben sich aus diesen Hinweisen keine Konsequenzen.

2.2 Literaturverzeichnis

1. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765-770.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.07.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects [online]. 2008 [Zugriff: 07.01.2009]. URL: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>.
4. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: seltene Erkrankungen. *Z Evid Fortb Qual Gesundheitswes* 2008; 102(1): 25-30.
5. Europäisches Parlament Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* 2000; (L18): L18/1-L18/5.
6. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P, Glasziou P, Chalmers I et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
7. Scheid C, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkins disease: a retrospective analysis by the German Cooperative Transplant Study Group and the German Hodgkin Study Group [Manuskript].
8. Sarina B, Castagna L, Benedetti F, Patriarca F, Malgola M, Ferrari S et al. RIC allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin Lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a GITMO retrospective study based on time of HLA typing and donor availability. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008; 112: 460.

3 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 www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Kooperative Transplantations- Studiengruppe	Scheid, Christof, PD Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhaus- gesellschaft e. V.	Brenske, Michael, Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhaus- gesellschaft e. V.	Krummrey, Gert, Dr. med. MSc	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhaus- gesellschaft e. V.	Pflichtbeil, Andreas	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	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?

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Deutsche Kooperative Transplantations-Studiengruppe	A 2
A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.....	A 7

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Kooperative Transplantations-Studiengruppe

Autoren:

Scheid, Christof, PD Dr. med.

Adresse:

Uniklinik Köln

Klinik I für Innere Medizin

PD Dr. med. Christof Scheid

Kerpener Str. 62

50924 Köln

Auftragsnummer: N05-03F

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation
Hodgkin-
Lymphom

Eingangsstempel

**Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme
zum Berichtsplan (vorläufige Version) / Amendment zum Berichtsplan**

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden

1. PD Dr. med. Christof Scheid, Leiter Stammzelltransplantation, Uniklinik Köln

2.

3.

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt
x im Namen folgender Institution / Organisation:
Deutsche Kooperative Transplantations-Studiengruppe
O als Privatperson(en)**

Kontaktdaten

Name: PD Dr. med. Christof Scheid
Institution: Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Anschrift: Kerpener Str. 62, 50924 Köln
Tel./Fax-Nr.: 0221-478-6296/86712
E-Mail-Adresse c.scheid@uni-koeln.de

**1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe
wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung,**

Der M. Hodgkin ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von weniger als 5/100.000. Moderne Chemotherapiekonzepte ermöglichen in allen Stadien der Erkrankung Heilungsraten von über 80%. Dennoch bleibt eine kleine Subgruppe von Patienten, die entweder unter einer Primärtherapie progredient sind oder nach einer Rezidivtherapie, meist unter Einschluss einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, erneut ein Rezidiv aufweisen. Die Prognose dieser Patienten ist außerordentlich schlecht und es existiert in diesem Fall keine Standardtherapie. Da es sich bei diesen Patienten um eine kleine Subgruppe einer ohnehin seltenen Tumorentität handelt, ist aufgrund der geringen Fallzahl ein Rückgriff auf große prospektive Studien zur Beurteilung von Therapiekonzepten grundsätzlich nicht

möglich. Da keine Standardtherapie existiert, kann auch keine Kontrollgruppe definiert werden, gegen die ein neues Therapiekonzept prospektiv getestet werden könnte.

Daher muss die Methodik zur Beurteilung des Stellenwerts einer allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen eines unverwandten Spenders bei M. Hodgkin grundsätzlich anders gewählt werden als im vorgelegten Berichtsplan dargelegt.

1. Zunächst ist zu prüfen, ob eine hinreichende Rationale für den Einsatz einer allogenen Stammzelltransplantation beim M. Hodgkin besteht. Hierbei spielt es für den proof-of-principle keine Rolle, ob die Zellen von einem verwandten oder unverwandten Spender stammen. Es sollte daher zunächst die Literatur nach Berichten über einen „Graft-versus-Hodgkin-Effekt“ durchsucht werden. Dieser sollte als belegt gelten, wenn eine alleinige Gabe von Spender-Lymphozyten zu einem objektiven klinischen Ansprechen eines rezidierten M. Hodgkin geführt hat. Beispielhaft sei auf die Publikation von Thomson et al (Bone Marrow Transplantation 2008 41:765) verwiesen.
2. Anhand der publizierten Daten und unter Hinzuziehung von verfügbaren Daten aus Transplantations-Registern und Studiengruppen sollte geprüft werden, welche Transplantations-assoziierte Mortalität und welches ereignisfreie Überleben nach Transplantation festgestellt wurde. Die sehr beschränkte Fallzahl der allogenen Stammzelltransplantationen bei M. Hodgkin wird hier kaum mehr als eine kasuistische bzw. Kohorten-Betrachtung zulassen. Da es zunächst grundsätzlich um eine Beurteilung des Wirkprinzips einer allogenen Stammzelltransplantation geht, sollten alle verfügbaren Daten zu diesem Verfahren betrachtet werden. Eine Beschränkung nur auf Studien, die mindestens 10 Patienten mit einem unverwandten Spender enthalten, ist wissenschaftlich nicht zu begründen und würde zu einer willkürlichen Selektion von Daten führen. Alle aktuellen Publikationen zum Thema enthalten einen variablen Anteil von verwandten und unverwandten Spendern und sollten Eingang in die Betrachtung finden. Beispielhaft sind hier die Publikation von Thomson et al (s.o.) sowie die von Sureda et al. (Journal of Clinical Oncology 2008 26:455) zu erwähnen.
3. In vielen anderen Indikationsbereichen zur allogenen Stammzelltransplantation haben sich die Ergebnisse zwischen verwandten und unverwandten Spendern bezüglich Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben soweit angenähert, dass der Verwandtheitsgrad des Spenders keine Rolle mehr in Indikationsstellung zur

allogenen Stammzelltransplantation spielt. Daher sollte nach Sichtung aller Transplantationsergebnisse anschließend geprüft werden, ob sich Hinweise auf einen Unterschied zwischen Transplantationen mit verwandtem gegenüber jenen mit unverwandtem Spender ergeben. Wenn dies nicht der Fall sein sollte, darf auch die Indikationsstellung zur allogenen Transplantation bei M. Hodgkin nicht davon abhängig gemacht werden, ob der gefundene Spender mit dem Patienten verwandt ist oder nicht.

4. Die deutsche Kooperative Transplantationsstudiengruppe führt derzeit in Zusammenarbeit mit der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe eine Analyse der allogenen Stammzelltransplantationen bei M. Hodgkin in deutschen Zentren aus den Jahren 2004-2008 durch. Inzwischen wurden bereits über 60 Patienten hierfür gemeldet. Diese Daten sollten im Bericht berücksichtigt werden, sobald eine erste Analyse vorliegt.
5. Auch wenn vergleichende Studien bei insgesamt kleinen Fallzahlen problematisch sind, gibt es dennoch zwei Analysen, die beachtet werden sollten: Die bereits oben zitierte Arbeit von Thomson et al. (Bone Marrow Transplantation 2008) hat die Ergebnisse der allogenen Transplantation mit einem historischen Kontrollkollektiv von nicht transplantierten Patienten verglichen. Zum zweiten hat die italienische GITMO Gruppe auf der 50. Jahrestagung der American Society of Hematology (Corradini et al. BLOOD 2008 Supl. 1, Abstr. 460) eine Analyse von Hodgkin-Patienten vorgestellt, die ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation entwickelt haben und für die ein Spender gesucht wurde. Unabhängig davon, ob tatsächlich eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, konnte so ein Donor versus no-Donor-Vergleich angestellt werden.

2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, insbesondere bislang unpublizierte Daten, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

Corradini et al. BLOOD 2008 Supl. 1, Abstr. 460

Retrospektive Analyse von 132 Patienten mit rezidiviertem M. Hodgkin nach einer autologen Stammzelltransplantation; 75 Patienten hatten einen passenden Spender, 57 Patienten hatten keinen passenden Spender und dienten als Kontrollgruppe

Scheid et al. Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkins disease: A retrospective analysis by the German Cooperative Transplant Study Group and the German Hodgkin Study Group. Manuskript in Vorbereitung

Retrospektive Analyse von Patienten, die in deutschen Zentren transplantiert wurden und deren Vorbehandlung im Wesentlichen nach den Algorithmen der deutschen Hodgkin-Studiengruppe erfolgte und die damit repräsentativ für die Situation in Deutschland sind

Sureda et al. Journal of Clinical Oncology 2008 26:455

Retrospektive Analyse von Registerdaten über 168 allogenen Stammzelltransplantationen bei M. Hodgkin aus der EBMT Datenbank mit besonderem Augenmerk auf den Vergleich von myeloablativen mit dosisreduzierten Konditionierungsregimen

Thomson et al. Bone Marrow Transplantation 2008 41: 765

Retrospektive Analyse von 38 Hodgkin-Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und Vergleich mit historischem Kollektiv von 34 Patienten, die nicht transplantiert worden waren; Wirksamkeit von Donor Lymphozyten Infusionen in 8 von 15 Fällen

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Brenske, Michael, Dr. med.

Krummrey, Gert, Dr. med. MSc

Pflichtbeil, Andreas

Adresse:

Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Dr. med. Michael Brenske

Wegelystr. 3

10623 Berlin



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan <N05-03F>
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

Vorab per E-Mail

Unser Zeichen

V

Telefon

Durchwahl +49 (0) 30 398 01 - 1524

Telefax

+49 (0) 30 398 01 - 3510

Datum

08.12.2008

**Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Berichtsplan
N05-03F „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei
der Indikation Hodgkin-Lymphom“**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zum oben genannten Berichtsplan Stellung zu nehmen, bedanken
wir uns recht herzlich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die relevante Literatur zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen, im Hinblick auf Nutzen und Risiken methodisch zu bewerten. Mit dem oben genannten Berichtsplan stellen sie die nähere Vorgehensweise zur Bearbeitung dieses Auftrages durch Ihr Institut vor. Der spätere Abschlussbericht soll dann als eine Beratungsgrundlage für den G-BA bei seiner Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom nach § 137 c SGB V dienen. Dabei hat der G-BA eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) möchte zum Berichtsplan wie folgt Stellung nehmen:

- 1) Das Hodgkin-Lymphom stellt eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung dar. Wie von Ihnen in der Einleitung des Berichtsplans dargestellt, kommt die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender in der Regel in schwierigen Behandlungssituationen zum Einsatz. Die vorliegenden Zahlen des

Postfach 120555 · D-10595 Berlin
Wegeleystraße 3 · D-10623 Berlin

Telefon +49 (0) 30 398 01 - 0
Telefax +49 (0) 30 398 01 - 3000

dkg@mail.dkgev.de · www.dkgev.de

Rue d'Arton 50
B-1000 Brüssel

Telefon +32 (0) 2 282-0594
Telefax +32 (0) 2 282-0598

europa@dkgev.de

Deutsche Bank AG Berlin, Kto.-Nr. 866 11 77 (BLZ 100 700 00)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE36

Deutsche Bank AG Düsseldorf, Kto.-Nr. 740 730 7 (BLZ 300 700 10)
BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33 · IBAN: DE79

US-IdNr. DE119356528

Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) als Grundlage nehmend, werden im Durchschnitt weniger als 10 Patienten mit Hodgkin-Lymphom pro Jahr in Deutschland mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender behandelt. Vor diesem Hintergrund ist eine breite Datenbasis mit hohen Patientenzahlen nicht zu erwarten. Im Berichtsplan scheint dieser Tatsache in gewissem Maße Rechnung getragen worden zu sein, da bei unzureichender Studienlage auch prospektive und retrospektive unkontrollierte klinische Studien (z.B. Fallserien) mit einbezogen werden sollen. Es bleibt allerdings unklar, ab wann eine Studienlage als „unzureichend“ angesehen wird. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden schwierigen und komplexen Bewertungssituation möchten wir anregen, bereits von vornherein auch prospektive und retrospektive unkontrollierte klinische Studien mit einzubeziehen.

- 2) Wir möchten darauf hinweisen, dass beim späteren Bewertungsprozess im G-BA nicht nur die Frage eines Zusatznutzens von Relevanz ist. Auch Feststellungen, dass Behandlungsergebnisse einer Methode in einem ähnlichen Bereich wie die von anderen Verfahren liegen, können hier eine Rolle spielen. Diesen Aspekt bitten wir auch bei der Prüfung im Hinblick auf einen „dramatischen Effekt“ zu berücksichtigen.
- 3) Neben der schon angesprochenen Seltenheit der Erkrankung bzw. der Anwendung der Methode sind weitere Aspekte für die komplexe Bewertungssituation von Bedeutung. So spielen hier beispielsweise Faktoren, wie die hohe Dynamik in der Weiterentwicklung des Verfahrens der Stammzelltransplantation sowie die Tatsache, dass allogene Fremdspendertransplantation myeloablativ oder mit dosisreduzierter Konditionierung angewendet werden, eine Rolle. Auch könnten Faktoren wie Alter, Vortherapie, Chemotherapie, histologischer Subtyp, EBV-Positivität sowie das Stadium vor der Transplantation Punkte sein, zu denen sich spezifische Erkenntnisse ergeben könnten. Vor diesem Hintergrund können Subgruppenbetrachtungen erforderlich werden. Insbesondere auch in diesem Zusammenhang ist daher zu hinterfragen, ob eine Beschränkung auf Fallserien mit mindestens 10 Patienten zielführend ist.
- 4) Im Rahmen der Auftragskonkretisierung war auch die „therapiefreie Zeit“ als relevanter Parameter genannt worden. Sofern Sie diesen Aspekt nicht unter der Zielgröße „Lebensqualität“ subsummiert haben, sollte er noch in die Liste der Zielgrößen aufgenommen werden.
- 5) Insbesondere im Hinblick auf die Betrachtung von Zielgrößen, wie Gesamtsterblichkeit und krankheitsfreies Überleben könnten Registerdaten möglicher Weise wertvolle Erkenntnisse liefern. Wir möchten daher anregen, auch diese Form der Daten zu berücksichtigen.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass der G-BA seine Entscheidung nach § 137 c SGB V auf der Grundlage eines umfassenden Abwägungsprozesses zu treffen hat. Für diesen Abwägungsprozess ist die Kenntnis der besten verfügbaren Evidenz von besonderer Bedeutung. Diesem Aspekt sollte unseres Erachtens im Bericht des IQWiG ausreichend Rechnung getragen werden, da andernfalls diesbezügliche Nacharbeiten in den zuständigen Gremien des G-BA erforderlich würden.

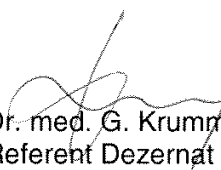
Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, in das weitere Verfahren ggf. ergänzende Aspekte einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. M. Brenske
Stellv. Geschäftsführer Dezernat V



Dr. med. G. Krummrey, MSc
Referent Dezernat V



Andreas Pflichtbeil
Referent Dezernat V