

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 94

# **Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: N05-03C  
Version: 1.0  
Stand: 19.09.2011

# 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 Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

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

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang F dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

**Externe Sachverständige:**

- Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Christian Lerch, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Universitätsklinikum Düsseldorf

**Externes Review des Vorberichts:**

- Hartmut Goldschmidt, Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg
- Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Vorbericht. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

**Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Robert Großelfinger
- Annegret Herrmann-Frank
- Ralf Bender
- Corinna Kiefer
- Mandy Kromp
- Stefan Lange

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter des IQWiG das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

- Stefan Sauerland
- Siw Waffenschmidt

## Kurzfassung

### Hintergrund

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten symptomatischen Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt. Die Überlebenszeit schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. Eine Spontanheilung ist nicht bekannt. Deshalb sollte die Therapie lange Remissionszeiten und eine möglichst gute Lebensqualität für den einzelnen Patienten erreichen.

### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Nutzens einer Behandlungsstrategie mit Einbezug einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Dazu sollte zum einen der Zusatznutzen der als Standardtherapie geltenden einfachen autologen Stammzelltransplantation mit einer mehrfach angewandten autologen Stammzelltransplantation untersucht werden. Zum anderen sollte der Zusatznutzen der allogenen Stammzelltransplantation hinsichtlich des Spendertyps (verwandt bzw. nicht verwandt), der Intensität (dosisreduzierte versus nicht dosisreduzierte Konditionierungstherapie), der alleinigen oder kombinierten Anwendung (mit einer autologen Transplantation) und im Vergleich zu einer medikamentösen Strategie (zum Beispiel zytostatische Chemotherapie oder immunmodulatorische Therapie) untersucht werden. Aus dieser Fragestellung ließen sich 9 mögliche Vergleiche ableiten.

### Methoden

Die Zielpopulation bildeten Patienten mit Multiplem Myelom. Eingeschlossen wurden nur Studien, in denen der Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom mindestens 80 % betrug oder in denen eine Subgruppenanalyse für diese Patienten durchgeführt wurde.

Dabei wurden als patientenrelevante Zielgrößen die Überlebenszeit (Gesamtüberleben oder Überleben in Kombination mit patientenrelevanten Ereignissen wie z. B. Krankheitsprogression), relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse (z. B. therapiebezogene Mortalität, schwere lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD [Spendergegen-Empfänger-Reaktion], lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen, Sekundärneoplasien etc.) und gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt. Lagen jeweils Studien höherer Evidenzstufe in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden ausgehend von randomisierten kontrollierten Studien auch Studien mit niedrigerer Evidenzstufe bis hin zu retrospektiven Studien mit Kontrollgruppe in die Bewertung einbezogen. Weiterhin konnten Studien ohne Kontrollgruppe in die Bewertung aufgenommen werden, sofern sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben hätten, dass durch die Prüfinterventionen bei diesen Fragestellungen *dramatische Effekte* zu erzielen sein könnten.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche erfolgte am 17.01.2011. Darüber hinaus wurden Studienregister und Unterlagen des G-BA auf relevante Studien durchsucht, ggf. erfolgten Kontaktaufnahmen mit Studiengruppen, Fachgesellschaften und Autoren relevanter Studien.

## **Ergebnisse**

Insgesamt erfüllten 16 Studien die Einschlusskriterien und wurden in die Nutzenbewertung aufgenommen. Diese lieferten Ergebnisse zu 5 von 9 möglichen Vergleichen. Keine der Studien untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### *1) Mehrfache autologe vs. einfache autologe Stammzelltransplantation*

Zu dieser Fragestellung wurden 5 Studien identifiziert, von denen allerdings 3 bisher nicht als Volltext veröffentlicht und aufgrund dessen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. In den 2 im Volltext publizierten randomisierten multizentrischen Studien wurden insgesamt 720 Patienten eingeschlossen und ausgewertet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zwischen 68 und 139 Monaten.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Studien wurde als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt rezidivfreies Überleben wurde bei Attal jedoch als hoch eingestuft.

Die 2 eingeschlossenen Studien zeigten keine einheitlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Während die ältere der beiden Studien (Attal 2003) einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für die Gruppe mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation fand (7-Jahres-Überleben 38 vs. 28 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,08), zeigte sich in der jüngeren Studie (Cavo 2007) mit einem heute empfohlenen Therapieprotokoll für die Vergleichsgruppe kein numerischer Vorteil: 7-Jahres-Überleben 43 vs. 46 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,90.

Cavo 2007 berichtete für das ereignisfreie Überleben (EFS) statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation: 5-Jahres-Rate EFS 29 % vs. 17 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,001. Bei Attal 2003 erwies sich dieser Vorteil in der Langzeitauswertung nicht mehr als statistisch signifikant: 10-Jahres-Rate EFS 13 vs. 6 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,06. Beide Studien berichteten zum rezidivfreien Überleben statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation. Allerdings muss man davon ausgehen, dass die Ergebnisse von Attal 2003, für die keine Langzeitdaten vorlagen, relevant verzerrt sind bzgl. ihrer langfristigen Aussage: Sowohl

beim Gesamt- als auch beim ereignisfreien Überleben zeigten sich in der Langzeitbeobachtung im Gegensatz zu der Hauptpublikation mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr.

Für alle weiteren Zielgrößen (therapiebezogene Mortalität, therapiebezogene Komplikationen) zeichnete sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine der Behandlungsgruppen ab.

Zusätzlich zu den beiden in diesem Bericht bewerteten Studien wurden 3 abgeschlossene randomisierte Studien (DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95) identifiziert, 2 davon unter deutscher Leitung. Die Studien wurden in den 90er-Jahren begonnen und die Rekrutierung wurde bis 2002 abgeschlossen. Ergebnisse werden seit mehreren Jahren auf Kongressen vorgestellt, wurden aber bisher nicht im Volltext veröffentlicht. Studienberichte oder Manuskripte wurden auf Anfrage von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wurden in die Studien zum Vergleich der zweifachen vs. einfachen durchgeführten Stammzelltransplantation (Attal 2003, Cavo 2007, DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95) 1528 Patienten eingeschlossen, davon 808 (53 %) in den nicht im Volltext publizierten Studien. Damit lagen für den überwiegenden Teil der relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vor. Da zudem die verfügbaren Informationen aus den bisher nur als Abstract publizierten Studien andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Ein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen kann aufgrund dessen nicht festgestellt werden.

## *2) Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie*

Aus 2 jeweils 3-armigen multizentrischen Studien mit 502 Patienten (davon 492 ausgewertet) konnten Informationen zu diesem Vergleich gewonnen werden. Die mediane Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen betrug zwischen 3 und 92 Monaten. Bei beiden Studien wurden die Ergebnisse aus dem jeweils nicht randomisierten Arm zur allogenen Stammzelltransplantation mit den Ergebnissen aus einem der randomisierten Arme (Vergleich einer autologen Stammzelltransplantation mit einer nicht myeloablativen Chemotherapie) verglichen. Die nicht randomisierte Zuteilung zur Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation erfolgte auf Basis der Spenderverfügbarkeit, des Alters und / oder der Begleiterkrankungen, was die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Keine der Studien nahm eine Analyse des hier interessierenden Vergleichs vor. Das Verzerrungspotenzial wurde für beide Studien als hoch eingestuft. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass für wesentliche Aspekte des Verzerrungspotenzials eine Verzerrung zugunsten der Interventionsbehandlung angenommen werden konnte (die Einschlusskriterien für das Alter begünstigten in beiden Studien die allogene Stammzelltransplantation).

Die Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben ergaben für beide Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation (jeweils allogene Stammzelltransplantation versus nicht myeloablative Chemotherapie: HR = 2,53 [1,68; 3,83]; HR = 6,36, 95%-KI [3,33; 12,14]). Die Ergebnisse der Einzelstudien ergaben aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studien nur einen Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien.

Beide Studien zeigten zur therapiebezogenen Mortalität eine höhere Rate in der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation (34 % versus 4 %; 39 % versus 0,4 %; in beiden Studien p-Wert < 0,001) und eine erhöhte Infektionsrate in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten. Dies wurde ebenfalls als ein Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit bezüglich dieser Zielgrößen gedeutet.

Hinweise auf oder Belege für einen Zusatznutzen oder Schaden konnten designbedingt aus diesen Studien nicht abgeleitet werden. Eine Ausnahme stellte die akute (Grad III–IV) und chronische extensive Spender-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD) dar, die in 1 Studie 11 % und 25 % betrug und in der zweiten Studie in 2 Fällen (6 %) tödlich verlief. Dieses Ergebnis wurde vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkung der Behandlung nur in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten auftreten kann, als Beleg für einen Schaden gewertet.

### *3) Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation*

Es wurden 7 nicht randomisierte kontrollierte Studien, in denen 976 Patienten ausgewertet wurden, identifiziert. Bei 4 der Studien blieb unklar, ob diese ausschließlich prospektiv geplant worden waren. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 15,6 und 92 Monaten. Die beiden Studien aus dem vorausgehenden Vergleich (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie) lieferten auch Ergebnisse zu diesem Vergleich. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 7 Studien als hoch eingeschätzt. Beispielsweise erfüllte keine der Studien die Kriterien einer genetischen Randomisierung. Zusätzlich wurde die Zuteilung in die Behandlungsgruppen in 6 von 7 Studien vom Alter der Patienten abhängig gemacht. Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. eine entsprechende Berücksichtigung von Ungleichheiten war in keiner der Studien gegeben. Die ungleichen Einschlusskriterien führten letztlich dazu, dass die Ergebnisse unabhängig vom Verzerrungspotenzial in allen Studien schwer zu interpretieren waren und eine Ableitung von Belegen oder Hinweisen nicht möglich war.

Alle 7 Studien lieferten Ergebnisse zur Gesamtmortalität und zeigten alle eine Effektrichtung zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Die Hazard Ratios lagen in einem Bereich von 1,25–11,9 zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Alle Studien bis auf eine machten Angaben zur transplantationsbezogenen bzw. therapiebezogenen Mortalität. Alle Schätzer zeigten numerisch eine deutliche Unterlegenheit der allogenen Stammzell-

transplantation. Die Ergebnisse zu den Zielgrößen Gesamtüberleben und therapiebezogene (transplantationsbezogene) Mortalität lieferten jeweils Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation.

Zu weiteren Zielgrößen (ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben, Sekundärneoplasien, tödliche Infektionen) konnte keine Aussage zum Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden. Eine Ausnahme stellte die Zielgröße GVHD dar, die mit einer Häufigkeit von bis zu 29 % (akute GVHD III–IV) bzw. 52 % (extensive chronische GVHD) auftrat. Dieses Ergebnis wurde vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkung der Behandlung nur in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten auftreten kann, als Beleg für einen Schaden gewertet.

#### 4) *Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung*

Für diese Fragestellung wurden 2 retrospektive Registeranalysen und eine prospektive Studie mit historischem Vergleich eingeschlossen. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 6 und 36 Monaten. In allen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft. Bereits die Studiendesigns bargen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Sowohl für das Gesamt- als auch für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein einheitliches Bild. Die therapiebezogene bzw. nicht rezidivbedingte Mortalität war in allen 3 Studien in der Behandlungsgruppe mit dosisreduzierter Konditionierung statistisch signifikant erniedrigt. Bedingt durch das hohe Verzerrungspotenzial und die teils heterogenen Ergebnisse ließ sich zu keiner der interessierenden Zielgrößen ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden für eine der Behandlungsoptionen ableiten.

#### 5) *Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation*

Für die Fragestellung dieses Vergleichs wurden 4 multizentrische, prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 56 und 85 Monaten. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde für 2 Studien mit genetischer Randomisierung als niedrig und für die beiden anderen Studien als hoch bewertet. In einer der beiden genetisch randomisierten Studien wurde allerdings das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als hoch eingestuft. Darüber hinaus wurden 3 Studien identifiziert, die noch nicht als Volltext veröffentlicht und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2 der im Volltext publizierten Studien wurden den Anforderungen an eine *genetische Randomisierung* gerecht. In einer dieser Studien zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter

Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation. In der anderen Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt zeigte sich bis zu einem Zeitpunkt von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil einer Behandlungsstrategie mit autologer Stammzelltransplantation. Ab einer Beobachtungszeit von 36 Monaten konnte ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation gezeigt werden. Ähnlich wie bei dem Gesamtüberleben berichtete 1 genetisch randomisierte Studie einen statistisch signifikanten Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe bzgl. des ereignisfreien Überlebens. In der 2. genetisch randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt war bei längerer Nachbeobachtungszeit ein Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe mit einem statistisch signifikanten Ergebnis für den Zeitpunkt von 60 Monaten zu beobachten. Bis zu einem Zeitpunkt von ca. 23 Monaten lag hier ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe vor.

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in der Auto-Allo-RIC-Gruppe tendenziell in allen Studien höher als in der (Auto-)Auto-Gruppe und betrug 10–16 % vs. 2–5 %. Die Unterschiede waren nur in 1 Studie statistisch signifikant (p-Wert < 0,001). Akute und chronische GVHD-Fälle traten auch hier mit 24–43 % (akute GVHD) und 36–66 % (chronische GVHD) relativ häufig auf.

Insgesamt wurden in diesen 4 Studien 913 Patienten eingeschlossen, gegenüber 1131 Patienten aus 3 Studien (BMT-CTN 0102, DSMM-V, HOVON 50/54), die nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, da sie bisher nicht als Volltext vorliegen. Von 2 dieser Studien wurden Ende 2010 im Rahmen eines Kongresses finale Analysen vorgestellt, zu einer weiteren Studie wurde eine Interimsanalyse publiziert. Da damit auch für diese Fragestellung die Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools erfolgen konnte, kann kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

## **Fazit**

Dieser Bericht untersuchte 9 Vergleiche zum Nutzen einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom. Alle Aussagen beziehen sich in erster Linie auf eine Stammzelltransplantation bei nicht vorbehandelten Patienten (bei 2 Vergleichen auch auf Mischpopulationen aus vor- und nicht vorbehandelten Patienten, in keinem Fall jedoch auf therapierefraktäre Patienten) mit Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder eine vergleichbare Zielgröße, unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität). Für keinen Vergleich fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlaubt hätten. Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlenen autologen Stammzelltransplantation (im Vergleich zu Nicht-Transplantationsstrategien) war nicht Gegenstand des Berichts. Folglich wurde die Bedeutung, die die autologe Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie in Kombination mit und im Vergleich zu den *neueren* Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib u. a.) haben könnte, nicht untersucht.

Zum Vergleich der zweifachen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation wurden neben 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere, zwar seit Jahren abgeschlossene, aber bisher nicht im Volltext publizierte Studien identifiziert, die zusätzlich ca. dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen. Trotz Autorenanfrage wurden keine Studienberichte oder bisher nicht öffentlich zugänglichen Manuskripte zur Verfügung gestellt. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Auch für die Kombination bestehend aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit *dosisreduzierter Konditionierung* wurden zusätzlich zu 4 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere Studien identifiziert, die in etwa dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen, aber noch nicht im Volltext publiziert wurden. Von 2 dieser Studien wurde kürzlich eine finale Analyse vorgestellt, von der dritten Studie steht bisher nur eine Interimsanalyse zur Verfügung. Da damit für beide Fragestellungen die Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools erfolgen konnte, kann in beiden Fällen kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

Für die allogene Stammzelltransplantation ließen sich mangels Studien keine Aussagen zur Verwendung *nicht verwandter* Spenderquellen treffen.

Sofern *verwandte* Spender als Stammzellquelle eingesetzt wurden, ergaben sich für die allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und unerwünschter Ereignisse. Diese Unterlegenheit fand sich sowohl im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation als auch im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für die ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftretende GVHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Dies muss vor dem Hintergrund einer fehlenden Überlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation bei den anderen betrachteten Zielgrößen gesehen werden.

Ein Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation ist beim derzeitigen Kenntnisstand für die Indikation Multiples Myelom nur im Rahmen von klinischen Studien zu vertreten. Eine wesentliche Anforderung an künftige Studien sind die Erhebung von Lebensqualitätsdaten und die Verwendung randomisierter Studienkonzepte. Dies gilt umso mehr, als die Erkrankung auch heute noch für die meisten Patienten als unheilbar angesehen wird.

**Schlagwörter:** Multiples Myelom, Stammzelltransplantation, systematische Übersicht, Nutzenbewertung

**Keywords:** Multiple Myeloma, Stem Cell Transplantation, Systematic Review, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xviii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xxi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>12</b>
4.1.1 Population.....	12
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	12
4.1.3 Zielgrößen.....	13
4.1.4 Studientypen .....	14
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	15
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien.....	15
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>17</b>
4.2.1 Titel- und Abstractscreening .....	17
4.2.2 Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen.....	18
4.2.3 Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen.....	18
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	18
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>18</b>
4.3.1 Datenextraktion .....	18
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	19
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>19</b>
4.4.1 Charakterisierung der Studien .....	20
4.4.2 Metaanalyse .....	20

4.4.3	Sensitivitätsanalyse.....	20
4.4.4	Subgruppenanalyse.....	20
4.4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan .....	21
4.4.6	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	21
<b>4.5</b>	<b>Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf .....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>23</b>
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	23
5.1.2	Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen.....	23
5.1.3	Aktualisierung der Studienlage .....	23
5.1.4	Anfrage an Institutionen .....	24
5.1.5	Studienregister .....	25
5.1.6	Anfrage an Autoren .....	26
<b>5.2</b>	<b>Resultierender Studienpool .....</b>	<b>27</b>
<b>5.3</b>	<b>Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation.....</b>	<b>30</b>
5.3.1	Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	31
5.3.1.1	Charakterisierung der Studienpopulation.....	32
5.3.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	37
5.3.2	Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studien, die nicht als Volltexte vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.....	37
5.3.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	39
5.3.4	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	41
5.3.4.1	Gesamtüberleben.....	41
5.3.4.2	Ereignisfreies / rezidivfreies Überleben.....	42
5.3.4.3	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	45
5.3.4.4	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse .....	46
5.3.4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	46
5.3.4.6	Therapieansprechen .....	46
5.3.5	Subgruppen- und multivariate Analysen .....	47
5.3.6	Zusammenfassung .....	48
<b>5.4</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie.....</b>	<b>52</b>

<b>5.5</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie.....</b>	<b>52</b>
5.5.1	Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	52
5.5.1.1	Charakterisierung der Studienpopulation.....	54
5.5.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	58
5.5.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	60
5.5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	63
5.5.3.1	Gesamtüberleben.....	64
5.5.3.2	Progressionsfreies Überleben.....	67
5.5.3.3	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	69
5.5.3.4	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse .....	69
5.5.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	71
5.5.3.6	Therapieansprechen .....	71
5.5.4	Subgruppen- und multivariate Analysen .....	71
5.5.5	Zusammenfassung .....	71
<b>5.6</b>	<b>Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....</b>	<b>75</b>
<b>5.7</b>	<b>Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....</b>	<b>75</b>
5.7.1	Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	75
5.7.1.1	Charakterisierung der Studienpopulation.....	77
5.7.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	77
5.7.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	83
5.7.3	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	88
5.7.3.1	Gesamtüberleben.....	88
5.7.3.2	Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen .....	91
5.7.3.3	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	93
5.7.3.4	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse .....	94
5.7.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	96
5.7.3.6	Therapieansprechen .....	96

5.7.4	Subgruppen- und multivariate Analysen .....	98
5.7.5	Zusammenfassung .....	98
<b>5.8</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.....</b>	<b>102</b>
<b>5.9</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.....</b>	<b>102</b>
<b>5.10</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung .....</b>	<b>102</b>
5.10.1	Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	102
5.10.1.1	Charakterisierung der Studienpopulation.....	103
5.10.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	103
5.10.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	107
5.10.3	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	110
5.10.3.1	Gesamtüberleben.....	110
5.10.3.2	Progressionsfreies Überleben.....	111
5.10.3.3	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	114
5.10.3.4	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse .....	115
5.10.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	115
5.10.3.6	Therapieansprechen .....	115
5.10.4	Subgruppen- und multivariate Analysen .....	116
5.10.5	Zusammenfassung .....	116
<b>5.11</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation .....</b>	<b>119</b>
5.11.1	Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	119
5.11.1.1	Charakterisierung der Studienpopulation.....	121
5.11.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	121
5.11.2	Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studien, die nicht als Volltexte vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.....	122
5.11.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	128
5.11.4	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	132
5.11.4.1	Gesamtüberleben.....	132
5.11.4.2	Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben.....	133

5.11.4.3	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	137
5.11.4.4	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse.....	139
5.11.4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	139
5.11.4.6	Therapieansprechen.....	139
5.11.5	Subgruppen- und multivariate Analysen.....	142
5.11.6	Zusammenfassung.....	142
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>146</b>
<b>6.1</b>	<b>Erstlinientherapie versus Salvage-Therapie, Heilung versus Kontrolle.....</b>	<b>146</b>
<b>6.2</b>	<b>Aus den eingeschlossenen Studien resultierender Informationskörper.....</b>	<b>149</b>
6.2.1	Autologe Mehrfachtransplantationen.....	150
6.2.2	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.....	152
6.2.3	Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender.....	154
6.2.4	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative allogene Stammzelltransplantation.....	157
6.2.5	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation.....	158
<b>6.3</b>	<b>Allgemeine Anmerkungen zu Surrogatzielgrößen.....</b>	<b>159</b>
<b>6.4</b>	<b>Risikostratifizierung / Subgruppenanalysen.....</b>	<b>161</b>
<b>6.5</b>	<b>Bedeutung der Messung von Lebensqualität.....</b>	<b>161</b>
<b>6.6</b>	<b>Überlegungen bzgl. zukünftiger Studien und Behandlungsstrategien beim Multiplen Myelom.....</b>	<b>162</b>
<b>6.7</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....</b>	<b>164</b>
6.7.1	Publikationsbias durch Ausschluss von Publikationen, die nicht als Volltext vorliegen.....	164
6.7.2	Berücksichtigung von nicht vergleichenden Studien für therapierefraktäre Patienten.....	165
6.7.3	Patientenrelevante Endpunkte: Stellenwert der Zielgrößen Remissionsstatus und Rezidivhäufigkeit.....	166
6.7.4	Trennung zwischen Erstlinien- und Salvagetherapie.....	167
6.7.5	Berücksichtigung unterschiedlicher Patientenkollektive in der Nutzenbewertung.....	167
6.7.6	Altersgrenzen in den Empfehlungen von Leitlinien zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation.....	168

6.7.7	Hochdosischemotherapie ohne nachfolgende Stammzelltransplantation.....	168
6.7.8	Compliance bei mehrfacher ausgeführter autologer Stammzelltransplantation .....	169
6.7.9	Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern .....	169
6.7.10	Späte behandlungsbedingte Mortalität bei dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation .....	170
6.7.11	Interpretation von Überlebenszeitkurven im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation .....	170
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>172</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>174</b>
<b>8.1</b>	<b>Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation....</b>	<b>174</b>
<b>8.2</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie.....</b>	<b>175</b>
<b>8.3</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie.....</b>	<b>176</b>
<b>8.4</b>	<b>Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....</b>	<b>176</b>
<b>8.5</b>	<b>Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....</b>	<b>176</b>
<b>8.6</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.....</b>	<b>178</b>
<b>8.7</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.....</b>	<b>178</b>
<b>8.8</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung .....</b>	<b>178</b>
<b>8.9</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation .....</b>	<b>178</b>
<b>9</b>	<b>Allgemeines Literaturverzeichnis.....</b>	<b>181</b>
	<b>Anhang A: Suchstrategie .....</b>	<b>196</b>
	<b>Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (mit Angabe von Ausschlussgründen).....</b>	<b>200</b>
	<b>Anhang C: Liste der überprüften Übersichtsarbeiten.....</b>	<b>237</b>
	<b>Anhang D: Übersicht wichtiger laufender Studien.....</b>	<b>241</b>

<b>Anhang E: Ergänzende Tabellen .....</b>	<b>243</b>
<b>Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers.....</b>	<b>244</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien für das Multiple Myelom .....	2
Tabelle 2: Durie-Salmon-Stadieneinteilung und International Staging System für Multiples Myelom .....	3
Tabelle 3: Interventionen und Vergleichsbehandlungen .....	13
Tabelle 4: Studientypen .....	14
Tabelle 5: Einschlusskriterien .....	15
Tabelle 6: Ausschlusskriterien .....	16
Tabelle 7: Quellen für die Informationsbeschaffung .....	17
Tabelle 8: Alphabetische Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien..	28
Tabelle 9: Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nach Interventionsart und Studiendesign .....	30
Tabelle 10: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	34
Tabelle 11: Übersicht wesentlicher Charakteristika von Studien, die nicht als Volltext vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden .....	35
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien.....	36
Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien .....	36
Tabelle 14: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie .....	38
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene .....	40
Tabelle 16: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen .....	41
Tabelle 17: Gesamtüberleben .....	43
Tabelle 18: Ereignisfreies / rezidivfreies Überleben .....	44
Tabelle 19: Therapiebezogene Mortalität .....	45
Tabelle 20: Infektionen, Sekundärneoplasien .....	46
Tabelle 21: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen .....	48
Tabelle 22: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (2-x-Auto versus 1-x-Auto).....	51
Tabelle 23: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	55
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation .....	56
Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	57

Tabelle 26: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie.....	59
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	62
Tabelle 28: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen.....	64
Tabelle 29: Gesamtüberleben.....	66
Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben.....	68
Tabelle 31: Therapiebezogene Mortalität .....	69
Tabelle 32: Infektionen .....	70
Tabelle 33: Akute / chronische GVHD .....	70
Tabelle 34: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation).....	74
Tabelle 35: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	78
Tabelle 36: Charakterisierung der Studienpopulation.....	79
Tabelle 37: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	80
Tabelle 38: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie.....	82
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	85
Tabelle 40: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen.....	88
Tabelle 41: Gesamtüberleben.....	90
Tabelle 42: Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen .....	92
Tabelle 43: Therapiebezogene Mortalität .....	94
Tabelle 44: Akute / chronische GVHD .....	95
Tabelle 45: Weitere therapiebezogene Komplikationen: Sekundärneoplasien, Infektionen ...	96
Tabelle 46: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen .....	97
Tabelle 47: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation).....	101
Tabelle 48: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	104
Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulation.....	105
Tabelle 50: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	105

Tabelle 51: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie.....	106
Tabelle 52: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	109
Tabelle 53: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen.....	110
Tabelle 54: Gesamtüberleben.....	112
Tabelle 55: Progressionsfreies Überleben.....	113
Tabelle 56: Therapiebezogene Mortalität .....	114
Tabelle 57: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen .....	115
Tabelle 58: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative Konditionierung).....	118
Tabelle 59: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	123
Tabelle 60: Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studien, die nicht als Volltext vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden .....	124
Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien.....	125
Tabelle 62: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien .....	126
Tabelle 63: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie.....	127
Tabelle 64: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	130
Tabelle 65: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung) .....	131
Tabelle 66: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen.....	132
Tabelle 67: Gesamtüberleben.....	135
Tabelle 68: Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben .....	136
Tabelle 69: Therapiebezogene Mortalität .....	138
Tabelle 70: Akute / chronische GVHD .....	139
Tabelle 71: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen .....	141
Tabelle 72: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation).....	145
Tabelle 73: Nach Parmar berechnete Hazard Ratios für die Studien des Vergleichs der allogenen SZT mit der autologen SZT .....	243

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken einschließlich des Selektionsprozesses im Detail und resultierender Studienpool für die Nutzenbewertung..... 24

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aGVHD	Acute-graft-versus-host-disease (akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
ALAT	Alanin-Aminotransferase
allo-RIC	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASH	American Society for Hematology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BCNU	Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitrosoharnstoff)
CCT	Clinical controlled trial (Kontrollierte klinische Studie)
cGVHD	Chronic graft-versus-host-disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CR	Complete remission (komplette Remission)
CVB	Cyclophosphamid, VP-16 (Etoposid), BCNU
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDAP	Etoposid, Dexamethason, Ara-C, Cisplatin
EFS	Event-free survival (Ereignisfreies Überleben)
FFS	Failure-free survival (Überleben ohne Therapieversagen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor (Granulozytenkolonie stimulierender Faktor)
GVHD	Graft-versus-host-disease (Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
Gy	Gray
HLA	Humanes Lymphocytentigen
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HRQoL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment (Bewertung gesundheitsrelevanter Verfahren)
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
IFN- $\alpha$ ( $\beta$ ...)	Interferon- $\alpha$ ( $\beta$ ...)
IgA(M...)	Immunglobulin A(M...)
ISS	International Staging System (Stadieneinteilung für Multiples Myelom)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ITT	Intention-to-treat (Auswertungsstrategie gemäß Behandlungsintention)
IU	International unit (internationale Einheit)
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
M-Protein	Monoklonales Protein
MR	Minimal (minor) response (minimales Therapieansprechen)
nCR	Nearly complete remission (nahezu komplette Remission)
non-RCT	Nicht randomisiertes Studiendesign
non-CCT	Vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT
NRM	Nicht rezidivbezogene Mortalität
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtresponserate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (progressive Erkrankung)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partielle Remission
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	Relapse-free survival (rezidivfreies Überleben)
RIC	Reduced intensity conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
RR	Responserate
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SWOG	Southwest Oncology Group
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TRM	Treatment related mortality (therapiebezogene Mortalität)
VAD	Vincristin, Adriamycin (= Doxorubicin), Dexamethason
VBAD	Vincristin, BCNU, Adriamycin, Dexamethason
VBMCP	Vincristin, Carmustin (BCNU), Melphalan, Cyclophosphamid, Prednison
VGPR	Very good partial remission (sehr gute partielle Remission)
WHO	World Health Organization

## 1 Hintergrund

### Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 Absatz 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation zu beauftragen. Diese Bewertung soll entsprechend den Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen und den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen durchgeführt werden.

Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gemäß § 91 Absatz 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation gemäß § 137c SGB V vom 29.04.2004 zugrunde. Die Priorisierung der Indikation „Multiples Myelom“ erfolgte am 20.09.2005, die Auftragskonkretisierung am 26.09.2005.

### Definition und Epidemiologie des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt [1]. Sie geht von fehlgesteuerten reifen B-Zellen, den Plasmazellen, aus, die sich vorwiegend im Knochenmark klonal vermehren [2]. Außer bei den seltenen asekretorischen Sonderformen produzieren die Plasmazellklone partielle oder auch komplette monoklonale – funktionslose – Immunglobuline, die sich im Serum und / oder im Urin nachweisen lassen. Nach der Klassifikation von Tumoren hämatopoetischer und lymphoider Gewebe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [3] wird das Multiple Myelom neben einer Reihe anderer Krankheiten in die Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien eingeteilt. Die Inzidenz des Multiplen Myeloms pro Jahr steigt mit dem Alter an und wurde bei Personen in einem Alter von unter 40 Jahren auf weniger als 1 pro 100 000 und in einem Alter von über 80 Jahren auf mehr als 40 pro 100 000 geschätzt (norwegische Daten [4]).

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Die Überlebenszeit schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. Zum Beispiel wurde für die Standardinduktionstherapie von Prednison in Kombination mit Melphalan eine mediane Überlebenszeit von 25 Monaten angegeben [5]. Eine Spontanheilung ist nicht bekannt [6].

### Symptome und Diagnose des Multiplen Myeloms

Als erste Symptome erleiden die Patienten aufgrund von Osteolysen häufig Skelettschmerzen, vor allem Rückenschmerzen. Im Verlauf kommt es durch eine Verdrängung der normalen Blutbildung zu Anämie und einem sekundären Antikörpermangelsyndrom, das zu häufigen und schwer verlaufenden Infektionen führt [2,7,8]. Neben den Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit stehen die mit dem Myelom korrelierten Beeinträchtigungen (Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment, ROTI) verschiedener Organe und Gewebe im Vordergrund: Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenzerstörungen und

Veränderungen in anderen Organen führt [2,7,8]. Für das Multiple Myelom typische Laborbefunde sind eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Nachweis der Bildung exzessiver Mengen monoklonaler Proteine (M-Proteine) in der Serumeiweißelektrophorese, die auch als Paraproteine bezeichnet werden. Gegebenenfalls lassen sich Leichtkettenproteine im Urin nachweisen. Im Knochenmarkausstrich zeigt sich eine Vermehrung polymorpher Plasmazellen [9].

Nach den Diagnosekriterien (Tabelle 1) der WHO [3] erfordert die Diagnose eines Multiplen Myeloms mindestens 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien, wobei die Nebenkriterien 1 und 2 der WHO-Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1) enthalten sein müssen. Diese Kriterien müssen bei einem symptomatischen Patienten mit progressiver Erkrankung nachweisbar sein.

Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien für das Multiple Myelom

Kategorie	Kriterien
Hauptkriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil der Plasmazellen im Knochenmark über 30 %</li> <li>2. plasmozytäre Zellen in der Gewebprobe</li> <li>3. monoklonales Protein im Serum: IgG &gt; 3,5 g/dL, IgA &gt; 2 g/dL, im Urin: Bence-Jones-Protein &gt; 1 g/24 Stunden</li> </ol>
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil der Plasmazellen im Knochenmark zwischen 10 und 30 %</li> <li>2. monoklonales Protein vorhanden, jedoch geringer als oben</li> <li>3. osteolytische Knochenläsionen</li> <li>4. reduzierter Anteil (&lt; 50 %) des normalen Immunglobulins: IgG &lt; 600 mg/dL oder IgA &lt; 100 mg/dL, IgM &lt; 50 mg/dL</li> </ol>

Neben diesen Kriterien wird auch die Anwendung der Kriterien der International Myeloma Working Group zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms empfohlen [10].

Zur Einteilung des Schweregrades und der Prognose des Multiplen Myeloms wurde bislang neben vielen anderen die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon [11] verwendet, die anhand von Laborwerten (Hämoglobin, Kalzium, Paraproteine im Serum, Leichtkettenproteine im Urin) und der Zahl der Knochenläsionen die Myelomzellmasse schätzt (siehe auch Tabelle 2). Die 2005 publizierte internationale Stadieneinteilung (International Staging System, ISS) des Multiplen Myeloms (siehe Tabelle 2) [12] ermöglicht eine vereinfachte Risikoabschätzung auf Basis zweier Parameter, des Serum-Albumins und des Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulins.

Tabelle 2: Durie-Salmon-Stadieneinteilung und International Staging System für Multiples Myelom

Durie / Salmon			ISS				
Stadium	Befunde	Prävalenz (%)	Geschätzte mediane		Prävalenz (%)	Geschätzte mediane	
			Überlebenszeit (Monate) [12]			Überlebenszeit (Monate) [12]	
I	Hämoglobin > 10 g/dl Kalzium im Serum normal maximal eine Osteolyse IgG < 5 g/dl bzw. IgA < 3 g/dl Leichtketten im Urin < 4 g/24 Std.	7,5	62		Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/L und Serum-Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	28	62
	Zusatz A / B falls Kreatinin < / $\geq$ 2 mg/dl	0,5	22				
II	Weder Stadium I noch III	22	58		Weder Stadium I noch III	33	44
	Zusatz A / B falls Kreatinin < / $\geq$ 2 mg/dl	4	34				
III	mindestens eines der folgenden Kriterien: Hämoglobin < 8,5 g/dl Kalzium im Serum > 12 mg/dl fortgeschrittene Osteolysen IgG > 7 g/dl IgA > 5 g/dl Leichtketten im Urin > 12 g/24 Std	49	45		Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l	39	29
	Zusatz A / B falls Kreatinin < / $\geq$ 2 mg/dl	17	24				

IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G

Bei 40 % der Patienten lassen sich Veränderungen am genetischen Ort für die schweren Immunglobulinketten finden. Diese spezifischen molekular-zytogenetisch nachweisbaren Veränderungen der Tumorzellen haben erhebliche prognostische Bedeutung. Insbesondere Deletionen oder die Monosomie des Chromosoms 13, spezifische, das Chromosom 14 betreffende Translokationen und die Nichthyperploidie sind – unabhängig von anderen Einflussfaktoren – mit einer teilweise sehr ungünstigen Prognose verbunden [8,13].

### **Therapie des Multiplen Myeloms**

Die Indikation zur Therapie hängt von der Präsenz der Symptome, den Komplikationen oder der Progredienz des Multiplen Myeloms ab. Da mit Ausnahme der molekularen Remission nach allogener Stammzelltransplantation eine Heilung nicht möglich ist, soll die Therapie lange Remissionszeiten und eine möglichst gute Lebensqualität für den einzelnen Patienten erreichen. Neben einer rein symptomorientierten Therapie, die sowohl die Substitutionsbehandlung als auch die lokale Strahlentherapie beziehungsweise die operative Versorgung umfasst, kommen systemische onkologische Therapieformen zum Einsatz, die neben der konventionellen Chemotherapie auch die verschiedenen Formen der autologen und allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen umfassen [1,8,14].

Wenn die Durchführung einer Stammzelltransplantation geplant ist, wird sie nach derzeitigem Stand möglichst als Erstlinientherapie eingesetzt [14,15]. Internationale Transplantationsregister haben gemeinsame Kriterien für die Bewertung des Ansprechverhaltens auf eine Therapie des Multiplen Myeloms festgelegt [16]. Auch wenn diese für die Remissionsbeurteilung nach Hochdosis-Chemotherapie entwickelt wurden, lassen sie sich ebenfalls bei Patienten anwenden, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden [7]. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie (Response) existiert eine Vielzahl von verschiedenen Definitionen, deren Verwendung je nach Land und nach Kalenderjahr unterschiedlich gewählt wird. Obwohl das Therapieansprechen (z. B. eine molekulare Remission) eine notwendige Voraussetzung für eine theoretisch erreichbare Heilung darstellt, besteht darüber hinaus kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Überleben [17]. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie ist somit nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung verwendbar.

*Konventionelle Chemotherapie ohne geplante Stammzelltransplantation*

Bei einer konventionellen Chemotherapie wird die medikamentöse Therapie ohne anschließende Stammzelltransplantation durchgeführt. Dabei wird meist Melphalan per os in Kombination mit anderen Substanzen appliziert. Neben einer kumulativen hämatopoetischen Toxizität, die eine Gewinnung von Stammzellen für eine eventuell in einem späteren Krankheitsstadium anstehende autologe Transplantation erschwert, ist hier das Risiko für die Bildung eines sekundären myelodysplastischen Syndroms erhöht [18].

*Hochdosistherapie mit einfach oder zweifach durchgeführter autologer Blutstammzelltransplantation*

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, an dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Zur initialen Tumorzellreduktion kommt zumeist eine Kombinationschemotherapie aus Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason zur Anwendung (VAD-Schema)<sup>2</sup>. Der Gebrauch mittlerer und hoher Dosen dieser und anderer Substanzen führt zu einer stärkeren Tumorzellreduktion. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hoch dosierte, in der Regel myeloablative Chemotherapie und / oder Strahlentherapie voraus, die sogenannte Konditionierung. Die sich anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen, wobei sich im Transplantat noch Tumorzellen befinden können.

Bei einer zeitnahen Wiederholung der autologen Stammzelltransplantation innerhalb eines Therapieprotokolls wird von zweifacher, Tandem- oder mehrfacher autologer Transplantation gesprochen. Die wiederholte Transplantation wird beispielsweise bei inkomplettem Therapieansprechen oder bei einem Rückfall nach einer ersten autologen Stammzelltransplantation eingesetzt [19]. Sofern bei wiederholten Transplantationen sowohl autologe wie auch allogene Stammzelltransplantation zum Einsatz kommen, wird von einer Hybridtransplantation gesprochen. Wie bei allen Transplantationsverfahren kommen diese Therapieoptionen nicht für alle Patienten infrage, sondern werden nach Abwägung verschiedener Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Krankheitschwere und -progression eingesetzt [1]. Weiterhin besteht die Möglichkeit, insbesondere bei älteren Patienten die Gesamtdosis der Konditionierungstherapie auf 2 Transplantationszyklen zu verteilen, was die Verträglichkeit in dieser Altersgruppe verbessern soll, wie z. B. 2 x Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> anstatt 1 x Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>.

*Allogene Stammzelltransplantation*

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltrans-

---

<sup>2</sup> Das VAD-Schema wird in neueren Leitlinien nicht mehr empfohlen [7,19]

plantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier 2 Ziele verfolgt: die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine zusätzliche antineoplastische Wirkung kann bei der Transplantation allogener Stammzellen durch den Graft-Versus-Myeloma-Effekt erreicht werden, während sowohl die akute als auch die chronische Graft-Versus-Host-Disease (GVHD; Spender-gegen-Wirt-Reaktion) nach wie vor zu den schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation gehören. Die GVHD wird üblicherweise nach den sog. Seattle-Kriterien in die akute GVHD (Kategorien 0, I, II, III, IV) und die chronische GVHD unterteilt (Kategorien *limited* und *extensive*) [20,21].

Eine neuere Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation nach nicht myeloablativer Konditionierung [22], die auch als dosisreduzierte Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning, RIC) bezeichnet wird. Unter dem Begriff „nicht myeloablative Stammzelltransplantation“ sind verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation nach Slavin [23] und hiervon abgeleitete Protokolle zusammenzufassen.

Die transplantationsbezogene Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung ist im Allgemeinen geringer [1]. Aufgrund dieser geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die dosisreduzierten Verfahren unter anderen bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung nicht erfüllen.

Hinsichtlich der Konditionierung ist zu beachten, dass es nicht „die myeloablative“ und „die nicht myeloablative“ Konditionierung gibt, sondern dass eine Fülle von Konditionierungsbehandlungen existiert, deren Intensität in einem Kontinuum von „mini“ (nur 2 Gy Gesamtkörperbestrahlung) über „midi“ (Busulfan ca. 8 mg/kg oder Melphalan 100–150 mg/m<sup>2</sup>) bis hin zu „maxi“ (Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid oder 12 Gy Gesamtkörperbestrahlung + Cyclophosphamid) reicht. Für den Terminus „myeloablativ“ existiert keine eindeutige Definition. Es wird eine Dosis beschrieben, nach der das Knochenmark des Spenders vollkommen zerstört ist, d. h. keine hämatopoetische Regeneration mehr möglich ist. Diese Dosis ist für jeden Patienten je nach Alter, Erkrankung und Vortherapie unterschiedlich. Im vorliegenden Bericht wurden in Anlehnung an die jeweils von den Studienautoren intendierte Konditionierungsstrategie die Begriffe *myeloablativ* und *nicht myeloablativ* unter den beschriebenen Einschränkungen verwandt. Da im Zusammenhang mit einer allogenen Stammzelltransplantation auch sog. *dosisreduzierte Konditionierungen* beschrieben wurden, deren primäre Intention nicht notwendigerweise die Vermeidung einer Myeloablation verfolgt, wurde im Kontext allogener Stammzelltransplantationen ausschließlich der Begriff der *dosisreduzierten Konditionierung* verwendet.

Ferner muss in allen Fällen ein geeigneter gesunder Spender zur Verfügung stehen. So werden neben Stammzellen HLA-kompatibler Verwandtenspender auch Stammzellen HLA-kompatibler nicht verwandter Spender eingesetzt [24].

## 2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- 1) die Bewertung der mehrfachen autologen Transplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation,
- 2) die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender, auch als Kombinationstherapie mit autologer Transplantation (= Hybridtransplantation), bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zur autologen Transplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt), zu einer medikamentösen Therapie (zum Beispiel zytostatische Chemotherapie oder „immunmodulatorische Therapie“, Beispiel: Thalidomid) und zur allogenen Stammzelltransplantation mit verwandten Spendern<sup>3</sup>,
- 3) die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom mit verwandten Spendern, auch als Hybridtransplantation, im Vergleich zur autologen Transplantation (siehe oben) und zur medikamentösen Therapie (siehe oben),
- 4) die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender, auch als Hybridtransplantation, im Vergleich zur autologen Transplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt), zur medikamentösen Therapie (siehe oben) und zur myeloablativen allogenen Transplantation

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe auch Abschnitt 4.1.3).

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Verfahren und Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

---

<sup>3</sup> bzgl. der Fragestellung des Berichts und der daraus resultierenden Vergleiche wurde der Begriff *Geschwisterspender* dem allgemeineren Begriff *verwandte Spender* zugeordnet

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Die Auftragskonkretisierung zur Indikation „Multiples Myelom“ erfolgte mit dem G-BA am 26.09.2005.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 31.07.2006 wurde am 07.08.2006 im Internet veröffentlicht. Das Amendment 1 zu diesem Berichtsplan vom 23.05.2007 wurde am 08.06.2007 veröffentlicht. Zu beiden Versionen konnten bis zum 06.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Eine wissenschaftliche Erörterung wurde nicht durchgeführt, da sich aus den Stellungnahmen keine unklaren Aspekte ergaben. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 05.11.2007) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.01.2011, wurde am 19.01.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.02.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 29.03.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel Diskussion des Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

- Hintergrund: Die Leitlinienliteratur wurde aktualisiert (Abschnitt 1).

- Informationsbeschaffung: Nach Veröffentlichung des Vorberichts wurde eine Nachrecherche durchgeführt. Darüber hinaus erfolgten verschiedene Autorenanfragen, in denen u. a. Studienautoren um Manuskripte zu noch nicht im Volltext erschienenen Studien gebeten wurden (Abschnitte 5.1.1, 5.1.6).
- Änderungen im Abschnitt zur Fragestellung „Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation“ (Abschnitt 5.3):
  - Die Beschreibung des Therapieschemas von Attal 2003 wurde korrigiert.
  - Für die Studien Attal 2003 und Cavo 2007 wurden Langzeitdaten aufgenommen.
  - Aufgrund eines relevant unvollständigen Studienpools wurde kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen mehr festgestellt.
- Änderung der Überschriften zu den Abschnitten „Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation“ bzw. „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation“ zu „Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender ...“ bzw. „Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ...“ (Abschnitte 5.6, 5.7)
- Änderungen im Abschnitt zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation“ (Abschnitt 5.11)
  - Für die Studien Bruno 2007 und Garban 2006 wurden Langzeitdaten aufgenommen.
  - Eine neue Studie wurde ergänzt (Björkstrand 2011).
  - Aufgrund eines relevant unvollständigen Studienpools wurde kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen mehr festgestellt.
- In folgenden Abschnitten der Diskussion wurden Ergänzungen eingefügt, die sich entweder aus neuen Daten / Studien oder aus der Würdigung der Stellungnahmen ergeben haben:
  - Autologe Mehrfachtransplantation (Abschnitt 6.2.1)
  - Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender (Abschnitt 6.2.2)
  - Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender (Abschnitt 6.2.3)
  - Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation (Abschnitt 6.2.5)
- Änderungen im Fazit:

- Aufgrund eines relevant unvollständigen Studienpools wurde für die Vergleiche „Mehrfache versus einfache autologe Stammzelltransplantation“ und „Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation“ kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der Therapieoptionen mehr festgestellt.
- Die auf aktuellen Leitlinien beruhende zitierte Empfehlung einer oberen Altersgrenze ( $\leq 65$ –70 Jahre) für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation wurde gelöscht.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führten (Ausschlusskriterien).

#### **4.1.1 Population**

Eingeschlossen wurden Studien an Patienten mit Multiplem Myelom nach den diagnostischen Kriterien, wie sie in der jeweiligen Studie genannt werden.

In Studien, in denen Patienten mit Multiplem Myelom lediglich einen Anteil an allen untersuchten Patienten darstellen, musste dieser Anteil mindestens 80 % betragen beziehungsweise für Patienten mit Multiplem Myelom sollte eine Subgruppenanalyse durchgeführt worden sein.

Studien an Patienten mit nicht näher definierten Vorstadien wie beispielsweise der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) oder dem sogenannten schwelenden asymptomatischen Multiplen Myelom (Smoldering Multiple Myeloma) und Patienten mit vom Multiplen Myelom gemäß WHO-Klassifikation [3] abgegrenzten Myelomformen wie beispielsweise dem solitären Plasmozytom (medullär oder extramedullär), dem indolenten Myelom, der Plasmazell-Leukämie, dem osteosklerotischen Myelom und der Schwerkettenkrankheit wurden nicht einbezogen.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfenden Interventionen und die jeweiligen Vergleichsbehandlungen sind in Tabelle 3 gegenübergestellt. Insgesamt waren aus der Fragestellung 9 mögliche Vergleiche ableitbar. Für die Prüfintervention und für die Vergleichsbehandlung sollen vergleichbare Begleitbehandlungen (Beispiel: nicht tumorspezifische supportive Therapie) vorliegen.

Tabelle 3: Interventionen und Vergleichsbehandlungen

<b>Intervention</b>	<b>Vergleichsbehandlung</b>
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autologe Stammzelltransplantation<sup>b</sup></li> <li>▪ Medikamentöse Therapie<sup>c</sup></li> <li>▪ Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender</li> </ul>
Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autologe Stammzelltransplantation<sup>b</sup></li> <li>▪ Medikamentöse Therapie<sup>c</sup></li> </ul>
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autologe Stammzelltransplantation<sup>b</sup></li> <li>▪ Medikamentöse Therapie<sup>c</sup></li> <li>▪ Myeloablative allogene Stammzelltransplantation</li> </ul>
Mehrfache autologe Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einfache autologe Stammzelltransplantation</li> </ul>
<p>a: auch als Kombinationstherapie (= Hybridtransplantation) mit autologer Stammzelltransplantation</p> <p>b: sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt</p> <p>c: zum Beispiel zytostatische Chemotherapie und / oder neuere Substanzen wie beispielsweise Thalidomid</p>	

### 4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse
  - therapiebezogene Mortalität
  - schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende) lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD oder extensive chronische GVHD
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
  - Sekundärneoplasien
  - gegebenenfalls weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; zum Beispiel Niereninsuffizienz, Knochenbrüche und schwere, irreversible Neuropathien
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität (wie physische Belastungen, zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung oder Schmerzen) sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel interventionsfreie Zeiträume), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden

Als ergänzende Informationen wurden zudem Ergebnisse berichtet, die sich auf das Therapieansprechen (zum Beispiel „Rate der kompletten Remissionen“, wie in der jeweiligen Studie definiert) bezogen. Diese Ergebnisse fließen nicht primär in die Nutzenbewertung ein.

Allerdings lassen sich gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen treffen.

#### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind [25]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit den Gruppen zugeordnet (sogenannte „genetische Randomisierung“ [26]).

In den zu erstellenden Bericht konnten folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

Tabelle 4: Studientypen

<b>Studientyp</b>	<b>Bezeichnung</b>
▪ randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)	RCT
▪ kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen Randomisierung“ (Zuteilung zu den Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit <sup>4</sup> )	CCT
▪ prospektiv <sup>5</sup> geplante kontrollierte klinische Studien mit einer „Quasi-Randomisierung“ (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)	CCT
▪ prospektiv geplante nicht randomisierte Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen	CCT
▪ prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen	non-CCT
▪ retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe	non-CCT

<sup>4</sup> Die Spenderverfügbarkeit (im Sinne des Vorhandenseins eines geeigneten HLA-kompatiblen Spenders) sollte das alleinige Kriterium für die Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe sein. Um dieser Anforderung zu genügen, durfte nicht zusätzlich die Patientenpräferenz, die Zustimmung des Spenders oder eine andere einschränkende Bedingung außer der oben angeführten HLA-Kompatibilität für die Gruppenzuteilung maßgeblich sein.

<sup>5</sup> Als prospektiv galten auch Studien, die zumindest prospektive Anteile hatten (z. B. prospektiv geplante Datenerhebung mit einem prospektiv definierten Therapieprotokoll, prospektive Fallzahlplanung, prospektive Hypothesenbildung).

Lagen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen. Weiterhin konnten Studien ohne Kontrollgruppe in die Bewertung aufgenommen werden, wenn für die zu bearbeitenden Fragestellungen keine Studien wie oben definiert in ausreichender Quantität und / oder Qualität identifiziert werden und sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben, dass durch die Prüfinerventionen bei diesen Fragestellungen „dramatische Effekte“ zu erzielen sein könnten. Studien niedrigerer Evidenz wurden allerdings nur dann eingeschlossen, wenn sie ausreichend sicher interpretierbare Informationen enthielten, um die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen (Strukturgleichheit) beziehungsweise das Vorliegen eines „dramatischen Effekts“ beurteilen zu können.

#### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika.

#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 5: Einschlusskriterien

E1	Patienten mit Multiplem Myelom wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
E2	Prüfinerventionen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender / mit verwandtem Spender (jeweils auch als Hybridtransplantation), allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung, mehrfache autologe Stammzelltransplantation.
E3	Vergleichsinterventionen: autologe Transplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt), medikamentöse Therapie (zum Beispiel Chemotherapie oder „immunmodulatorische Therapie“, Beispiel: Thalidomid), allogene Transplantation mit verwandtem Spender; myeloablative allogene Stammzelltransplantation, einfache autologe Stammzelltransplantation, je nach Prüfinervention (siehe Tabelle 3)
E4	Zielgrößen gemäß den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen
E5	Studien wie in Abschnitt 4.1.4 definiert

Tabelle 6: Ausschlusskriterien

A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	keine Volltextpublikation verfügbar <sup>a</sup>
A3	Studien mit einem Anteil Patienten mit Multiplem Myelom (wie in Abschnitt 4.1.1 definiert) < 80 %, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A4	keine auswertbaren oder quantifizierbaren oder einem definierten Patientenkollektiv zuzuordnenden Daten für die in Abschnitt 4.1.3 definierten Zielgrößen
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT- [27], TREND- [28] oder STROBE- [29] Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 7: Quellen für die Informationsbeschaffung

Quellen	Kommentare
Bibliografische Datenbanken	MEDLINE EMBASE Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
Online zugängliche Studienregister	U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> . National Institute for Health Research. National Research Register Archive [online]. URL: <a href="http://www.nihr.ac.uk/Pages/NRRArchiveSearch.aspx">http://www.nihr.ac.uk/Pages/NRRArchiveSearch.aspx</a> .
Literaturverzeichnisse	Systematische und narrative Übersichten HTA-Berichte Leitlinien
Unterlagen des G-BA	An den G-BA gerichtete und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen der interessierten Fachöffentlichkeit
Gegebenenfalls Kontaktaufnahmen	Studiengruppen und Fachgesellschaften (Beispiel: EBMT) Autoren (zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 17.01.2011 statt. Neben der Suche in bibliografischen Datenbanken wurde Kontakt mit Institutionen, Registern und Studiengruppen bzw. Autoren aufgenommen.

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

### 4.2.1 Titel- und Abstractscreening

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Referenzen wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von mindestens 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die

ein Reviewer als potenziell relevant erachtete, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

#### **4.2.2 Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen**

Die Überprüfung auf Relevanz anhand der Vollpublikation erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden,
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

#### **4.2.3 Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen**

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den (systematischen) Übersichtsarbeiten / HTA-Berichten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Sofern Unklarheiten bei den einbezogenen Studien auftraten, wurden die Autoren zwecks Klärung um weitere Informationen gebeten. Dies war in 7 Fällen notwendig (Attal 2003, Arora 2005, Barlogie 2006, Björkstrand 2011, Cavo 2007, HOVON 24, S9321).

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 2 Schritten:

- Extraktion der Daten,
- Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

#### **4.3.1 Datenextraktion**

Die Extraktion der Daten erfolgte anhand standardisierter Datenextraktionsbögen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch und zwei weitere Reviewer überprüften die Extraktionsergebnisse. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### 4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

1. Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
2. Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
3. zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
4. Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
5. Verblindung des Patienten sowie des Behandlers (*bei randomisierten Studien*)
6. ergebnisgesteuerte Berichterstattung

##### B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

1. Verblindung der Endpunkterheber
2. Umsetzung des ITT-Prinzips
3. ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

#### 4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

#### 4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Zahl der randomisierten / eingeteilten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurde die krankheitsspezifische Therapie in Form aller wesentlichen Therapiekomponenten bei den hämatopoetischen Stammzelltransplantation in den eingeschlossenen Studien, d. h. den Prüf- und die Vergleichsinterventionen, dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht, prognostische Risikoindikatoren) und durch die Zahl der randomisierten / eingeteilten und ausgewerteten Patienten beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Unterschiede bzgl. der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen wurden im Bericht beschrieben.

#### 4.4.2 Metaanalyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erschienen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Metaanalysen gemäß den Methoden des IQWiG. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben wurden, verwendet. Die Metaanalysen erfolgten auf der Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Methode von DerSimonian und Laird [30]. Für die im Bericht analysierten binären Variablen wurden Metaanalysen mit dem Odds Ratio durchgeführt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Metaanalysen erfolgte mittels eines Forest-Plots, in dem die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive Konfidenzintervallen grafisch aufgetragen wurden. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [31]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

#### 4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen zur Robustheit der Ergebnisse waren hinsichtlich der Studiencharakteristika geplant und konnten ggf. auch zur Erklärung einer eventuell vorliegenden Heterogenität herangezogen werden.

#### 4.4.4 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Lebensalter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Erstlinientherapie versus keine Erstlinientherapie
- Schweregrad / Risikograd der Erkrankung

Falls bei einer eventuell durchgeführten Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurde geprüft, ob eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll und möglich war.

#### **4.4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

Es wurden keine methodischen Änderungen vorgenommen.

#### **4.4.6 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

##### **Konkretisierung:**

- Die unter 4.1.4 erwähnte sog. *genetische Randomisierung* wurde präzisiert.
- Die Definition *prospektiver Studien* wurde für Studien präzisiert, die sowohl prospektive als auch retrospektive Anteile haben.
- Bzgl. der Fragestellung des Berichts und der daraus resultierenden Vergleiche wurden dem Begriff verwandte Spender auch Geschwisterspender zugeordnet.
- Im Zusammenhang mit der allogenen Stammzelltransplantation wurde der Begriff der *dosisreduzierten Konditionierungstherapie* synonym zum Begriff der nicht myeloablativen Konditionierungstherapie verwendet.
- Die Bewertungskriterien für die Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig bzw. hoch wurden präzisiert.

##### **Redaktionelle Änderungen:**

- Der Begriff der *therapieassoziierten Mortalität* wurde einheitlich durch den Begriff *therapiebezogene Mortalität* ersetzt.
- Die im Methodenteil definierten Studiendesigns wurden zugunsten einer einfacheren Darstellung begrifflich in 3 Kategorien eingeteilt (RCT, CCT, non-CCT).
- Die Bezeichnung *krankheitsbezogene Lebensqualität* wurde in den üblicherweise in diesem Zusammenhang verwendeten Begriff *gesundheitsbezogene Lebensqualität* geändert.
- Der Begriff der *Primärtherapie* wurde einheitlich durch den gleichbedeutenden Begriff *Erstlinientherapie* ersetzt.

#### **4.5 Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf**

##### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

In den folgenden Abschnitten wird dargestellt, welche (potenziell) relevanten Studien durch die Suche in den unterschiedlichen Informationsquellen identifiziert wurden, und diejenigen Studien aufgelistet, die nach Abschluss dieser Informationsbeschaffung als relevant für die Nutzenbewertung angesehen wurden (Studienpool).

#### **5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 5 und

Tabelle 6). Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse aller Recherchen dargestellt (Datum der letzten Suche: 17.01.2011). Nach Ausschluss von Duplikaten ergaben sich insgesamt 11 473 Treffer. Von diesen wurden durch mindestens 2 unterschiedliche Reviewer 10 994 Referenzen auf Basis des Titels und (falls vorhanden) des Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Zu den verbleibenden 479 Zitaten sowie zu 16 weiteren durch Handsuche identifizierten Publikationen wurde der Volltext besorgt. Dabei wurden inklusive Sekundärreferenzen als Quelle zusätzlicher Informationen 53 relevante Publikationen zu 16 Studien identifiziert sowie 52 (systematische) Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zum Thema. Von den übrigen Zitaten waren 390 Publikationen Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, weil sie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Bewertung nicht erfüllten. Diese sind im Anhang B mit Nennung des jeweiligen Grunds für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung gelistet.

#### **5.1.2 Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen**

Die Sichtung der 52 (systematischen) Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zum Thema ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Im Anhang C findet sich eine Liste der identifizierten (systematischen) Übersichten / HTA-Berichte.

#### **5.1.3 Aktualisierung der Studienlage**

Die Recherche wurde mehrmals aktualisiert. Die letzten systematischen Suchen in bibliographischen Datenbanken fanden am 17.01.2011 statt. Über den Bearbeitungszeitraum wurde die Studienlage zusätzlich durch verschiedene Alertsysteme (bibliografische Datenbanken und andere Informationsquellen) hinsichtlich neuer Studien beobachtet und dem Bericht ggf. als Handsuche deklariert hinzugefügt.

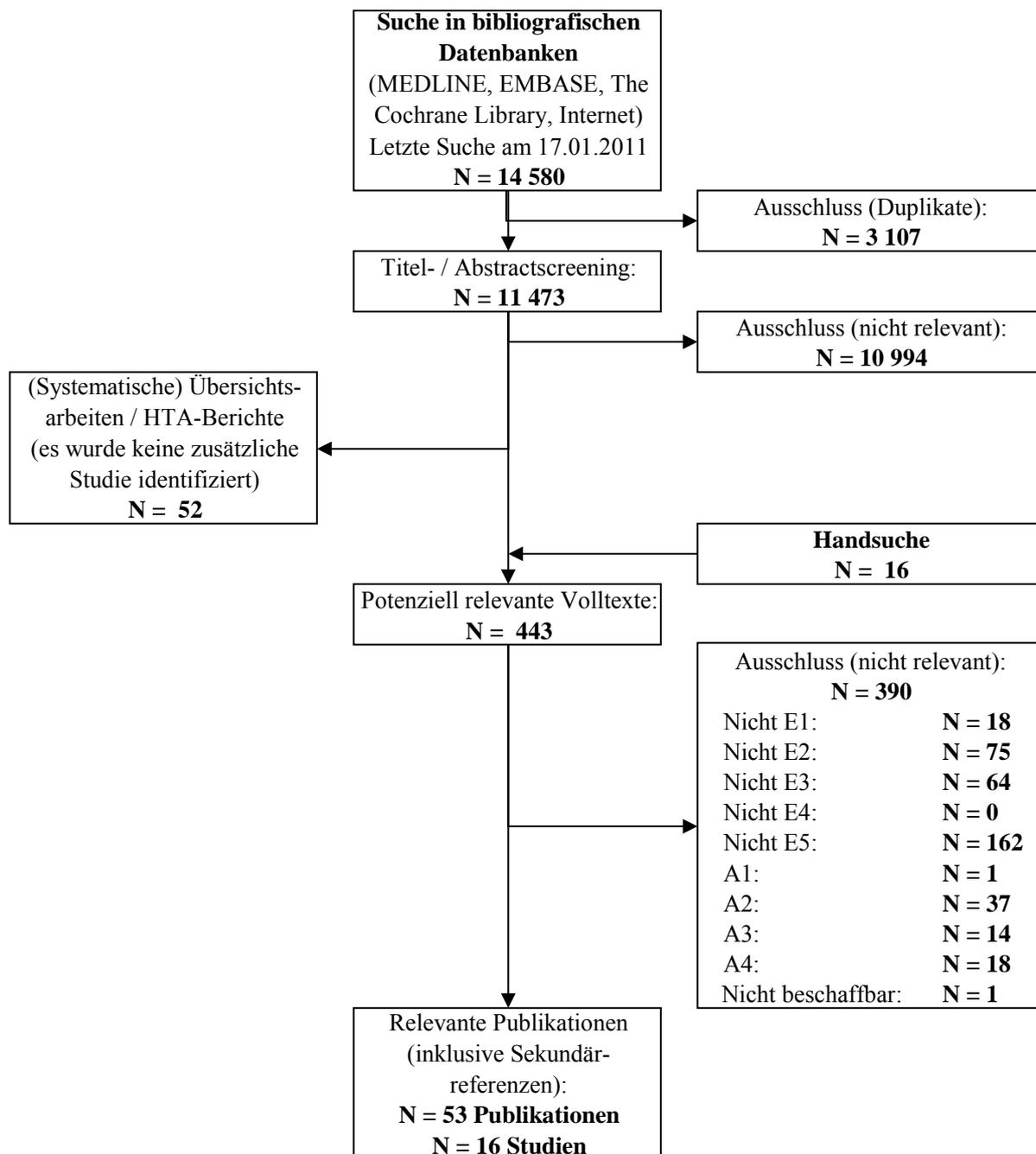


Abbildung 1: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken einschließlich des Selektionsprozesses im Detail und resultierender Studienpool für die Nutzenbewertung (Eine Aufschlüsselung des Studienpools hinsichtlich der jeweiligen Vergleiche findet sich in Tabelle 8).

#### 5.1.4 Anfrage an Institutionen

Die folgenden Institutionen wurden angeschrieben, um gegebenenfalls Angaben über nicht publizierte abgeschlossene Studien oder Studien in Durchführung zu erfassen. Es wurden

keine zusätzlichen Studien benannt, die nicht im Rahmen der allgemeinen Recherche-strategien identifiziert wurden.

- CIBMTR Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- Dana-Farber Cancer Institute
- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
- DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei
- DLH Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V.
- DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
- EBMT European Group for Blood and Marrow Transplantation
- EBMT-CLWP European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukaemia Party (Subcommittee Multiple Myeloma)
- Fred Hutchinson Cancer Research Center
- GIMEMA Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto [Italian Multiple Myeloma Network]
- H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute
- IFM InterGroupe Francophone du Myélome
- IMF International Myeloma Foundation
- Karolinska University Hospital, Huddinge
- MMRF Multiple Myeloma Research Foundation
- Myeloma Institute for Research and Therapy, University of Arkansas for Medical Sciences
- NCI National Cancer Institute
- Sapporo Medical University, First Department of Internal Medicine
- Tumorzentrum München
- UKMF United Kingdom Myeloma Forum
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
- WMDA World Marrow Donor Association
- ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland

### **5.1.5 Studienregister**

In den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Studienregisterdatenbanken fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

### 5.1.6 Anfrage an Autoren

Alle Autoren der eingeschlossenen Studien wurden angeschrieben mit der Frage, ob für den Fall eventueller Klärungen erneut mit ihnen Kontakt ergriffen werden könnte. Fast alle Autoren antworteten positiv, d. h. waren zu einer Kooperation bereit.

In 4 Studien wurden für die Interventionsgruppe (mit allogener Stammzelltransplantation) und die Kontrollgruppe (mit autologer Stammzelltransplantation) unterschiedliche Einschlusskriterien bzgl. des Alters verwendet (Arora 2005, Barlogie 2006, HOVON 24, S9321). Die Autoren der betroffenen Studien wurden angeschrieben mit der Bitte um Informationen zu Subgruppenergebnissen das Alter betreffend (z. B.  $\leq 60$  Jahre versus  $> 60$  Jahre). Eine von 4 Anfragen wurde beantwortet (S9321). Die Daten wurden in den Ergebnisteil dieses Berichts eingearbeitet.

Bei HOVON 24 war zusätzlich eine Nachfrage bzgl. des Studiendesigns und der Art und Weise der durchgeführten (Hochdosis-)Chemotherapie notwendig. Trotz mehrfacher Anfragen erfolgte bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts keine Antwort seitens der Autoren.

Bezüglich der Studie Cavo 2007 wurden der Startpunkt der Überlebenszeitmessung, das Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn und der Zeitpunkt der Randomisierung nachgefragt. Alle Fragen wurden ausreichend beantwortet, und die Daten wurden im Bericht entsprechend berücksichtigt.

Bei Attal 2003 ergab sich eine Frage zu unterschiedlichen Patientenzahlen der Analysestichproben in der Erstveröffentlichung der Daten und in der Langzeitauswertung. Die Frage konnte auch unter Berücksichtigung der Antwort der Autoren nicht abschließend geklärt werden.

Die Autoren von Björkstrand 2011 wurden um die Ergebnisse des Log-Rank-Tests über den gesamten Beobachtungszeitraum für die Zielgrößen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben gebeten. Darüber hinaus sollte die Frage geklärt werden, ob ausschließlich Patienten mit Geschwistern in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Antwort ist bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts nicht erfolgt.

Darüber hinaus wurden die Autoren von folgenden Studien angeschrieben, die bisher noch nicht im Volltext publiziert wurden:

- Mehrfache autologe vs. einfache autologe Stammzelltransplantation: DSMM-I [32,33], GMMG-HD2 [34-36], MAG95 [37,38] sowie der Registereintrag Mahendra 1999 [39]
- Mehrfache autologe Stammzelltransplantation vs. einfache autologe Stammzelltransplantation gefolgt von Thalidomid/Dexamethason-basierter Erhaltungstherapie: Giralt 2000 [40] (Registereintrag)

- Kombination aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung vs. mehrfache autologe Stammzelltransplantation: DSMM-V [41], BMT-CTN [42,43]
- Kombination aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung vs. autologe Stammzelltransplantation mit nachfolgender Erhaltungstherapie: HOVON 50/54

Zu keiner der Studien wurde ein Manuskript oder Studienbericht zur Verfügung gestellt. Von P. Mahendra wurde mitgeteilt, dass die Studie wegen mangelnder Rekrutierung geschlossen wurde. Für die DSMM I-Studie werden nach Aussage des Studienleiters die Daten für eine längere Nachbeobachtungszeit zusammengestellt. Die Studienverantwortlichen der Studien BMT-CTN und HOVON 50/54 teilten mit, dass entsprechende Manuskripte in Vorbereitung seien.

## 5.2 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden 16 Studien (53 Publikationen) identifiziert, die den Ein- und Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts genügten (siehe Tabelle 8). Diese konnten 5 von 9 möglichen Fragestellungen zugeordnet werden. Zu 2 Fragestellungen wurden die gleichen 2 Studien einbezogen (siehe

Tabelle 9). Für 4 Fragestellungen konnten keine Studien nach den Einschlusskriterien des Berichtsplans identifiziert werden. Dies betraf in 3 Fällen die allogene Stammzelltransplantation mit *nicht verwandtem* Spender und einmal die allogene Stammzelltransplantation mit *verwandtem oder nicht verwandtem* Spender mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur medikamentösen Therapie.

Für die Fragestellungen „Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation“ und „Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation“ wurden darüber hinaus jeweils 3 Studien identifiziert, die nur als Abstract-Publikationen und nicht als Volltexte vorlagen und damit nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurden (siehe dazu Abschnitte 5.3 bzw. 5.11).

Soweit keine Studienbezeichnungen vorlagen, wurden als Studienakronym der Name des Erstautors und das Jahr der jüngsten Veröffentlichung verwendet, wobei Daten früherer Publikationen bei relevanten zusätzlichen Informationen im Sinne einer Maximierung der Informationsausbeute integriert wurden.

Tabelle 8: Alphabetische Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Nr	Studie	Abschnitt	Publikationen	Ref
1.	Alyea 2003	5.7	Alyea et al. Bone Marrow Transplant 2003; 32(12): 1145-1151.	[44]
2.	Anderson 1993	5.7	Anderson et al. Blood 1993; 82(8): 2568-2576.	[45]
3.	Arora 2005	5.7	Arora et al. Bone Marrow Transplant 2005; 35(12): 1133-1140.	[46]
4.	Attal 2003	5.3	Attal et al. N Engl J Med 2003; 349(26): 2495-2502. Attal et al. Haematologica 2003; 4(Suppl 1): S58. Attal et al. Semin Hematol 2001; 38(3): 226-230. Attal et al. Bull Cancer 2001; 88(9): 888-892. Attal et al. Blood 2000; 96(11): 557a. Attal et al. Blood 1999; 94(10 Suppl 1): 714a. Attal et al. Bone Marrow Transplant 1998; 21(Suppl 1): S206. Attal et al. Blood 1997; 90(10 Suppl 1): 418a. Barlogie et al. J Clin Oncol 2009; 27(15): 8519. Barlogie et al. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1209-1214. Barlogie et al. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1209-1214 (Data Supplement).	[47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57]
5.	Badros 2002	5.10	Badros et al. J Clin Oncol 2002; 20(5): 1295-1303.	[58]
6.	Björkstrand 2011	5.11	Björkstrand et al. J Clin Oncol 2011; 29(22): 3016-3022. Gahrton et al. Bone Marrow Transplant 2010; 45(Suppl 2): S2. Gahrton et al. Blood 2009; 114(22) : Abstract 52	[59] [60] [61]
7.	Bruno 2007	5.11	Bruno et al. Blood 2010; 116(21): Abstract 525. Bruno et al. Haematologica 2009; 94(Suppl 4): 54. Bruno et al. N Engl J Med 2007; 356(11): 1110-1120. Bruno et al. N Engl J Med 2007; 356(25): 2647-2648. Bruno et al. Blood 2005; 106 (11): 46. Bruno et al. Bone Marrow Transplant 2005; 35(Suppl 2): S10. Giaccone L et al. Blood 2011; 117(24): 6721-6727.	[62] [63] [64] [65] [66] [67] [68]
8.	Cavo 2007	5.3	Cavo et al. J Clin Oncol 2007; 25(17): 2434-2441. Cavo et al. Blood 2004; 104(11): 155a-156a. Cavo et al. Blood 2002; 100(11): 179a. Cavo et al. Bone Marrow Transplant 2000; 25(Suppl 1): S54. Soverini et al. Blood 2003; 102(5): 1588-1594. Terragna et al. Blood 2003; 102(11): 149a. Tosi et al. Haematologica 2000; 1(Suppl 1): 67.	[69] [70] [71] [72] [73] [74] [75]
9.	Crawley 2007	5.10	Crawley et al. Blood 2007; 109(8): 3588-3594.	[76]
10.	Garban 2006	5.11	Garban et al. Blood 2006; 107(9): 3474-3480. Moreau et al. Blood 2008; 112(11): Abstract 1126. Moreau et al. Blood 2008; 112(9): 3914-3915. Moreau et al. Blood 2006; 107(1): 397-403. Moreau et al. Bone Marrow Transplant 2004; 33(Suppl 1): S8.	[77] [78] [79] [80] [81]

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Alphabetische Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Nr	Studie	Abschnitt	Publikationen	Ref
11.	HOVON 24 <sup>a</sup>	5.5	Sonneveld et al. Haematologica 2007; 92(7): 928-935.	[82]
		5.7	Lokhorst et al. J Clin Oncol 2003; 21(9): 1728-1733.	[83]
			Segeren et al. Blood 2003; 101(6): 2144-2151.	[84]
12.	Lokhorst 1999	5.7	Lokhorst et al. Bone Marrow Transplant 1999; 23(4): 317-322.	[85]
13.	Reynolds 2001	5.7	Reynolds et al. Bone Marrow Transplant 2001; 27(8): 801-807.	[86]
			Bensinger et al. J Clin Oncol 1996; 14(5): 1447-1456.	[87]
			Bensinger et al. Blood 1996; 88(7): 2787-2793.	[88]
14.	Rosinol 2008	5.11	Rosinol et al. Blood 2008; 112(9): 3591-3593.	[89]
			Rosinol et al. Bone Marrow Transplant 2008; 41(Suppl 1): S63.	[90]
			Rosinol et al. Haematologica 2007; 92(6): 185-186.	[91]
			Blade et al. Blood 2005; 106(12): 3755-3759	[92]
			Rosinol et al. Blood 2005; 106(11): 425.	[93]
15.	Shaw 2003	5.10	Shaw et al. Br J Haematol 2003; 123: 886-895.	[94]
16.	S9321 <sup>a</sup>	5.5	Barlogie et al. J Clin Oncol 2006; 24(17): 929-936.	[95]
		5.7	Barlogie et al. Haematologica 2003; 4(Suppl 1): S223-S224	[96]
a: Diese Studie wurde sowohl im Abschnitt 5.5 als auch im Abschnitt 5.7 eingeschlossen.				

Tabelle 9: Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nach Interventionsart und Studiendesign

Vergleich	RCT	CCT	non-CCT
Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation (Abschnitt 5.3)	N = 2 Cavo 2007, Attal 2003	–	–
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie (Abschnitt 5.4)	N = 0	N = 0	N = 0
Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie (Abschnitt 5.5)	N = 0	N = 2 HOVON 24 <sup>a</sup> , S9321 <sup>a</sup>	–
Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation (Abschnitt 5.6)	N = 0	N = 0	N = 0
Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation (Abschnitt 5.7)	N = 0	N = 7 HOVON 24 <sup>a</sup> , S9321 <sup>a</sup> , Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001	–
Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender (Abschnitt 5.8)	N = 0	N = 0	N = 0
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie (Abschnitt 5.9)	N = 0	N = 0	N = 0
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative Konditionierung (Abschnitt 5.10)	N = 0	N = 0	N = 3 Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation (Abschnitt 5.11)	N = 0	N = 4 Björkstrand 2011 <sup>b</sup> , Bruno 2007 <sup>b</sup> , Garban 2006, Rosinol 2008	–
a: Diese Studie wurde sowohl im Abschnitt 5.5 als auch im Abschnitt 5.7 eingeschlossen.			
b: „Genetisch“ randomisierte Studie			
–: nicht betrachtet (siehe Studientypen gemäß Abschnitt 4.1.4)			

### 5.3 Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation

Aus dem Studienpool der eingeschlossenen Studien wurden betreffs der Fragestellung mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation insgesamt 2 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert (Attal 2003, Cavo 2007). Weitere Studiendesigns, die einem geringeren Evidenzlevel als dem randomisierter Studien entsprechen (entsprechend mindestens dem 3. Spiegelstrich in Abschnitt 4.1.4: prospektiv

geplante kontrollierte klinische Studien mit einer „Quasi-Randomisierung“), wurden deshalb für diesen Vergleich nicht herangezogen. Von 3 weiteren randomisierten Studien (DSMM-I [32,33], GMMG-HD2 [34-36], MAG95 [37,38]) wurden zwar Abstracts bzw. Vortragsfolien identifiziert. Diesen waren aber nicht ausreichende Informationen zu entnehmen, um eine Bewertung der Studien- und Publikationsqualität verlässlich durchzuführen, und sie wurden folglich von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Insgesamt wurden in alle Studien 1528 Patienten eingeschlossen, davon 808 (53 %) in den nicht im Volltext publizierten und auch nach Autorenanfrage für diese Nutzenbewertung nicht verfügbaren Studien (siehe auch Abschnitt 5.3.2). Damit lagen für den überwiegenden Teil der relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vor. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse der nur als Abstracts publizierten Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Ein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen kann aufgrund dessen nicht festgestellt werden.

### 5.3.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Die Studien wurden insgesamt in einem Zeitfenster zwischen 1994 und 2001 durchgeführt. Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien vermittelt die Tabelle 10.

#### *Cavo 2007*

Diese Studie berichtete über einen randomisierten Vergleich einer einfachen versus zweifachen autologen Stammzelltransplantation (1-x-Auto, 2-x-Auto) bei neu diagnostizierten Patienten mit einem Multiplen Myelom im Alter  $\leq 60$  Jahre. Die Studie wurde in den Jahren 1996 bis 2001 in 32 italienischen Zentren durchgeführt. Die Randomisierung wurde nach dem Durie-Salmon-Stadium stratifiziert. Der primäre Studienendpunkt war eine komplette (CR) oder nahezu komplette Remission (nCR), und es sollte ein 15%iger Anstieg dieses kombinierten Endpunkts bei 2-x-Auto-Transplantation (postulierte 45 % CR / nCR) im Vergleich zu einer 1-x-Auto-Transplantation (postulierte 30 % CR / nCR) mit 80 % Power bei einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitig) nachgewiesen werden. Hierzu war eine Fallzahl von 324 erforderlich.

Von den insgesamt 321 randomisierten Patienten erhielten 90 % (2-x-Auto-Gruppe) bzw. 85 % (1-x-Auto-Gruppe) eine erste autologe Stammzelltransplantation. Einer Gesamttherapie gemäß Protokoll konnten 65 % (2-x-Auto-Gruppe) respektive 85 % (1-x-Auto-Gruppe) zugeführt werden. Etwa ein Drittel der Patienten in der 1-x-Auto-Gruppe und 10 % in der 2-x-Auto-Gruppe erhielten eine weitere Stammzelltransplantation im Rahmen einer Salvage-Therapie nach Rezidiv. Etwa die Hälfte der Patienten in den beiden Behandlungsarmen (2-x-Auto-Gruppe: 55 vs. 1-x-Auto-Gruppe: 50 %) erhielten zusätzlich Thalidomid und / oder Bortezomib nach Rezidiv oder Krankheitsprogression.

*Attal 2003*

Attal 2003 berichtete über die Ergebnisse einer französischen randomisierten Studie einer einfachen versus zweifachen autologen Stammzelltransplantation bei neu diagnostizierten Patienten mit einem Multiplem Myelom  $\leq 60$  Jahre, die in den Jahren 1994 bis 1997 durchgeführt wurde. Eine zweite Randomisierung in beiden Studienarmen (i. S. e. faktoriellen Designs) erfolgte nach der Stammzellquelle (Knochenmark versus peripheres Blut). Der primäre Studienendpunkt war eine komplette Remission, und es sollte ein 20%iger Anstieg dieser Endpunkte bei zweifacher autologer Stammzelltransplantation (postulierte 45 % CR) im Vergleich zu einer einfachen autologen Transplantation (postulierte 25 % CR) nachgewiesen werden. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitig) und einer Power von 95 % waren hierfür 180 Patienten pro Gruppe erforderlich.

Von den insgesamt 399<sup>6</sup> randomisierten Patienten erhielten 88 % (2-x-Auto-Gruppe) bzw. 85 % (1-x-Auto-Gruppe) eine erste autologe Stammzelltransplantation. Einer Gesamttherapie gemäß Protokoll konnten 78 % (2-x-Auto-Gruppe) respektive 85 % (1-x-Auto-Gruppe) zugeführt werden. Insgesamt 22 % der Patienten in der 1-x- und 26 % in der 2-x-Auto-Gruppe erhielten eine weitere Stammzelltransplantation im Rahmen einer Salvage-Therapie nach Rezidiv. Rund 16 % der Patienten im 1-x-Auto- und 19 % im 2-x-Auto-Arm erhielten zusätzlich Thalidomid nach Rezidiv. Diese Studie verwendete für die Konditionierungstherapie Melphalan in einer Dosierung ( $140 \text{ mg/m}^2$ ), die heute in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen wird [7].

**5.3.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Eine detaillierte Charakterisierung der Studienpopulation sowie der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 10 bis

Tabelle 13. Ein- und Ausschlusskriterien ließen sich beiden Publikationen entnehmen. Haupteinschlusskriterien waren ein maximales Alter  $\leq 60$  Jahren und ein nicht vorbehandeltes Multiples Myelom. In beiden Studien wurden eine normale Leber- und Herzfunktion der Patienten vorausgesetzt.

Als primären Endpunkt untersuchten beide Studien das Therapieansprechen. Daneben wurden auch die Zielgrößen Gesamtüberleben (OS), ereignisfreies (EFS) und rezidivfreies Überleben (RFS) und die Überlebenszeit nach Progression untersucht. Die kombinierten Überlebenszielgrößen EFS und RFS wurden in beiden Studien durch Laborparameter (Anstieg des Paraproteins) bzw. durch das (Wieder-)Auftreten von Knochenläsionen definiert.

Über beide Studien betrachtet erhielten eine Gesamttherapie nach Protokoll (PP) zwischen 65 % und 78 % bei Anwendung der 2-x-Auto-Transplantation und 85 % der Patienten bei

---

<sup>6</sup> In Barlogie et al. 2010 [56,57] zu Langzeitdaten der Studie wird eine davon abweichende Anzahl von 402 Patienten angegeben.

1-x-Auto-Transplantation. Das mittlere Alter der randomisierten Patienten lag zwischen 52 und 53 Jahren. Zwischen 39 % und 44 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Das mittlere  $\beta_2$ -Mikroglobulin betrug 4,2–5 mg/l, das mittlere Albumin 38–39 g/l und der prozentuale Anteil der Plasmazellen im Knochenmark 37–53 %. Beide Publikationen machten Angaben zum Durie-Salmon-Stadium: Dabei lag der Anteil der Patienten mit Stadium I zwischen 7 % und 20 %, mit Stadium II zwischen 12 % und 18 % und mit Stadium III zwischen 62 % und 80 %.

Die Patienten der Studie Attal 2003 zeigten tendenziell eine günstigere Prognose bezüglich der Risikofaktoren Knochenmarkbefall und Durie-Salmon-Stadium-I.

Tabelle 10: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)	<u>Primärer Endpunkt</u>
Cavo 2007	neu diagnostizierte Patienten ≤ 60 J	RCT stratifiziert nach Durie-Salmon- Stadium (32 Zentren)	Italien 1996–2001	2-x-Auto <sup>a</sup> : 75 1-x-Auto <sup>a</sup> : 68	OS, EFS, RFS, Überlebenszeit nach Progression, TRM <sub>1</sub> <u>Therapieansprechen</u>
Attal 2003	nicht vorbehandelte Patienten ≤ 60 J	RCT Doppelrandomisierung: (1) 1 x vs. 2 x Auto, (2) Stammzellquelle KM vs. PBSZ (45 Zentren)	Frankreich 1994–1997	Gesamt: 139 <sup>b</sup>	OS, EFS, RFS, Überlebenszeit nach Progression, TRM <sub>1</sub> <u>Therapieansprechen</u>
<p>a: Bezugspunkt ist unklar. Möglicherweise wurde analog der Messung der Überlebenszeit ab Therapiebeginn gemessen.</p> <p>b: Nur für die Zielgrößen OS und EFS lagen Langzeitdaten vor. Die Daten aller anderen Zielgrößen beziehen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten.</p> <p>–: nicht genannt; 1 / 2-x-Auto: einfache / zweifache autologe Stammzelltransplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; J: Jahre; KM: Knochenmark; OS: Gesamtüberleben; PBSZ: periphere Blutstammzellen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>					

Tabelle 11: Übersicht wesentlicher Charakteristika von Studien, die nicht als Volltext vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)	<u>Primärer Endpunkt</u>
DSMM-I	neu diagnostizierte Patienten (Stadium II-III) $\leq$ 60 J	RCT (46 Zentren)	Deutschland 1998–2002	Gesamt: 48 <sup>a</sup>	OS, DFS, <u>EFS</u> , Therapieansprechen
GMMG-HD2	Patienten mit maximal 6 Zyklen konventioneller CTX vorbehandelt	RCT Doppelrandomisierung: (1) VID vs. VAD, (2) 1 x vs. 2 x Auto (66 Zentren)	Deutschland 1999–2002 <sup>b</sup>	24 <sup>b</sup>	OS, EFS, TRM, Therapieansprechen
MAG95	neu diagnostizierte symptomatische Patienten $\leq$ 56 J	RCT (multizentrisch <sup>c</sup> )	Frankreich 1966–n. g. <sup>d</sup>	123	OS, EFS, TRM, Therapieansprechen
<p>a: entnommen aus [32]  b: entnommen aus [35]  c: Anzahl der Zentren n. g.  d: entnommen aus [37]  –: nicht genannt; 1 / 2-x-Auto: einfache / zweifache autologe Stammzelltransplantation; DFS / EFS: krankheitsfreies / ereignisfreies Überleben; J: Jahre; n. g.: nicht genannt; OS: Gesamtüberleben; PBSZ: periphere Blutstammzellen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TRM: therapiebezogene Mortalität; VAD: Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; VID: Vincristin, Idarubicin, Dexamethason</p>					

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien

Studie	Randomisierte / ausgewertete Patienten	Mittleres Alter	Geschlecht	Mittleres $\beta_2$ - Mikroglobulin	Mittleres Albumin	Knochenmarkbefall	Durie-Salmon Stadium	Erkrankungsstatus nach Induktion
Gruppe	N	Jahre (SD / Spannweite)	% w / m	mg/l, (SD / Spannweite)	g/l (SD)	% (SD)	%, Stadium I / II / III	Response %
Cavo 2007								
2-x-Auto:	158 / 158	52,9 (5,7)	40 / 60	4,6 (7,8)	–	52,6 (26,7)	20 / 18 / 62	–
1-x-Auto:	163 / 163	52,3 (5,7)	39 / 61	4,2 (5,2)	–	53,3 (27,2)	20 / 14 / 66	–
Attal 2003								
2-x-Auto:	200 / 200 <sup>a</sup>	52 (6)	44 / 56	5 (9)	38 (6)	38 (26)	7 / 16 / 78	12
1-x-Auto:	199 / 199	52 (6)	44 / 56	5 (6)	39 (7)	37 (25)	9 / 12 / 80	13
a: Diskrepanz zu Barlogie et al. 2010 [56,57] (Langzeitdaten der Studie): 203 Patienten								
–: nicht genannt; CR: komplette Remission; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; VGPR: sehr gute partielle Remission; w / m: weiblich / männlich								
Anmerkung: Prozentuale Aufschlüsselungen ergeben aufgrund von Rundungsfehlern oder unvollständigen Daten eventuell nicht summatorische 100 %.								

Tabelle 13: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Cavo 2007	Alter $\leq$ 60 Jahre, nicht vorbehandelt Kardiopulmonale Funktion und Leberfunktion normal	–
Attal 2003	Alter < 60 Jahre nicht vorbehandelt Durie-Salmon-Stadium I (eine Knochenläsion), II, III	Andere Neoplasie Pathologische Herzfunktion (systolisches Auswurfvolumen < 50 %) Chronisch respiratorische Erkrankung (Vitalkapazität < 50 %) Pathologische Leberfunktion (Serum-Bilirubin > 2 mg/dl; ALAT oder ASAT > 4-fach erhöht) Psychische Erkrankungen
–: nicht genannt; ALAT: Alanin-Aminotransferase; ASAT: Aspartat-Amino-Transferase		

### **5.3.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten**

Unter wesentlichen Therapiekomponenten werden hier die Induktion, Konditionierung, Erhaltungs- und supportive Therapie zusammengefasst (siehe Tabelle 14).

Die zur Erzielung einer Remission durchgeführte Induktionstherapie erfolgte in beiden Studien mithilfe des VAD-Schemas (Vincristin, Adriamycin [Doxorubicin], Dexamethason).

Die beiden Konditionierungsschemata waren unterschiedlich (siehe Tabelle 14): Bei Cavo 2007 wurden insgesamt höhere Dosierungen von Melphalan (bzw. Busulfan für die 2. autologe Stammzelltransplantation) verwendet, bei Attal 2003 dagegen ausschließlich Melphalan in Kombination mit einer abschließenden Ganzkörperbestrahlung mit 8 Gy.

Als Erhaltungstherapie diente in beiden Publikationen Interferon- $\alpha$ . Keine Informationen fanden sich zu einer supportiven Therapie.

### **5.3.2 Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studien, die nicht als Volltexte vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden**

Zusätzlich zu den beiden in diesem Bericht bewerteten Studien wurden die Ergebnisse von 3 randomisierten Studien (DSMM-I [32,33], GMMG-HD2 [34-36], MAG95 [37,38]), in die 808 Patienten eingeschlossen wurden, bisher nur als Kongressbeiträge veröffentlicht und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die wesentlichen Studiencharakteristika sind Tabelle 11 zu entnehmen. Diese Informationen wurden den zuvor zitierten Kurzdarstellungen entnommen. Die Studien wurden zwischen 1996 und 1999 begonnen, die Rekrutierung wurde in allen Studien bis 2002 beendet. In die Studien wurden sowohl neu diagnostizierte als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Soweit die Informationen vorlagen, lag die Altersgrenze für den Einschluss in die Studien bei maximal 60 Jahren.

Tabelle 14: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
		2-x-Auto	1-x-Auto	2-x-Auto	1-x-Auto
Cavo 2007	4 Zyklen VAD Vincristin 1,6 mg + Adriamycin (Doxorubicin) 36 mg/m <sup>2</sup> + Dexamethason 40 mg Tag 1–4 (Tag 9–12 und 17– 20 bei jedem Zyklus) 4 Behandlungen alle 28 Tage	1. Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> 2. Busulfan 12 mg/kg/oral + Melphalan 120 mg/m <sup>2</sup>	1. Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup>	IFN- $\alpha$ : 3 x 10 <sup>6</sup> IU	IFN- $\alpha$ : 3 x 10 <sup>6</sup> IU
Attal 2003	3–4 VAD-Zyklen Vincristin 4 x 0,4 mg/m <sup>2</sup> + Adriamycin (Doxorubicin) 4 x 9 mg/m <sup>2</sup> + Dexamethason 40 mg pro Tag (Tag 1–4)	1. Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> 2. Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> + TBI 8 Gy	1. Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> + TBI 8 Gy	IFN- $\alpha$ : 3 x 10 <sup>6</sup> IU	IFN- $\alpha$ : 3 x 10 <sup>6</sup> IU
–: nicht genannt; 1. / 2.: 1. / 2. Zyklus der Hochdosistherapie; 1 / 2-x-Auto: einfache / zweifache autologe Stammzelltransplantation; Gy: Gray; IFN: Interferon; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason					

### 5.3.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Aspekte zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt für jeden im Bericht berücksichtigten Endpunkt getrennt. Die lediglich ergänzend dargestellten Endpunkte zum Therapieansprechen wurden nicht bewertet. Sofern die unterschiedlichen mit Überleben kombinierten Endpunkte das gleiche Verzerrungspotenzial aufwiesen, wurden diese zusammengefasst dargestellt.

Bei beiden Studien handelte es sich um offene randomisierte Studien. Eine Verblindung der Behandler und Patienten wäre zumindest bis zum Zeitpunkt der zweiten Stammzelltransplantation vorstellbar. Angaben zu einer möglicherweise verblindeten Endpunkterhebung fehlten in den Studien. Bei Zielgrößen, die einem Komposit aus miteinander konkurrierenden harten (z. B. Tod) und weichen (Rezidiv) Zielgrößen entsprachen (EFS, RFS), kann ein Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Dieser Punkt alleine führte allerdings bei keiner der Studien zur Abwertung.

Bei Attal 2003 ergaben sich kleinere Diskrepanzen in der Patientenzahl der Interventionsgruppe zwischen Hauptpublikation [47] (200) und Langzeitdaten [56,57] (203), was jedoch nicht zu einer Herabstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials dieser Studie führte. Allerdings lagen für die Zielgröße rezidivfreies Überleben keine Langzeitdaten vor. Sowohl beim Gesamt- als auch beim ereignisfreien Überleben zeigten sich in den Langzeitdaten von Attal 2003 im Gegensatz zur Hauptpublikation mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr. Da für das rezidivfreie Überleben keine Langzeitdaten vorlagen, sind die Daten für den kürzeren Beobachtungszeitraum möglicherweise relevant verzerrt im Hinblick auf die langfristige Aussage.

Die tatsächlich durchgeführten Begleitbehandlungen (Erhaltungstherapie bzw. Rezidivtherapie) unterschieden sich bei Cavo 2007 zwischen den Behandlungsgruppen z. B. bzgl. der Patienten, die eine Behandlung mit Interferon- $\alpha$  oder zusätzliche Stammzelltransplantationen erhalten hatten. Diese Behandlungen standen allerdings beiden Gruppen gleichermaßen zur Verfügung. Ähnlich verhält es sich bei Attal 2003. Auch hier unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der tatsächlich erhaltenen zusätzlichen Behandlung mit Thalidomid bzw. zusätzlicher Stammzelltransplantationen im Falle eines Rezidivs. Die Unterschiede müssen letztlich in beiden Studien als Eigenschaften der jeweiligen Behandlungsstrategie gesehen werden und nicht als verzerrende Behandlungsungleichheiten.

Beide Publikationen gaben an, die Studienergebnisse nach dem Intention-to-treat(ITT)-Prinzip analysiert zu haben. Damit entsprachen die randomisierten den ausgewerteten Patienten.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Randomisierung	Concealment	Verblindung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Endpunkt	Verblindung	ITT	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt
Cavo 2007	ja	ja	unklar	ja	ja <sup>a</sup>	niedrig	OS	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja <sup>a</sup>	niedrig
							EFS, RFS	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja <sup>a</sup>	niedrig
							UE	unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	ja <sup>a</sup>	niedrig
Attal 2003	ja	ja	unklar	ja	ja	niedrig	OS	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
							EFS	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
							RFS	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	nein <sup>d</sup>	hoch
							UE	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig

**Studienebene**  
Randomisierung: RCT: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; non-RCT: zeitliche Parallelität der Gruppen  
Concealment: RCT: Verdeckte Gruppenzuteilung; non-RCT: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren  
Verblindung: Verblindung von Patienten und Behandlern  
Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte  
Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

**Endpunktebene**  
Verblindung: Verblindung der Endpunkterheber  
ITT: Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips  
Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine  
Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

a: Die unterschiedliche Anzahl zusätzlicher Stammzelltransplantationen in beiden Gruppen (I: 10 %, K: 33 %) wurde nicht als Behandlungsungleichheit gewertet, sondern als Eigenschaften der jeweiligen Behandlungsstrategie.  
b: keine Angaben zur verblindeten Endpunkterhebung  
c: Es wurden nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse WHO Grad 3–4 berichtet.  
d: Sowohl beim OS als auch beim EFS zeigten sich in den Langzeitdaten von Attal 2003 im Gegensatz zur Hauptpublikation mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr. Da für das RFS keine Langzeitdaten vorlagen, sind die Daten für den kürzeren Beobachtungszeitraum möglicherweise relevant verzerrt im Hinblick auf die langfristige Aussage.  
EFS: ereignisfreies Überleben; I: Prüflintervention; ITT: Intention-to-treat; K: Kontrolle; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; RFS: rezidivfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse; VZP: Verzerrungspotenzial

### 5.3.4 Ergebnisse zu Therapiezielen

Tabelle 16 gibt einen Überblick der in den eingeschlossenen Studien evaluierten Zielgrößen. Beide Studien analysierten das Gesamt-, ereignisfreie und rezidivfreie Überleben sowie die therapiebezogene Mortalität und das Therapieansprechen.

Der Vergleich der Ergebnisse zwischen den Studien erforderte eine gewisse Vorsicht: Die verwendeten Therapieprotokolle ähnelten einander, zeigten aber im Detail Unterschiede. So wurden unterschiedliche Substanzen und Dosierungen in der Konsolidierungstherapie verwendet und auch unterschiedliche Therapiekombinationen (mit und ohne Ganzkörperbestrahlung).

Tabelle 16: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen

Studie	Zielgröße			
	OS	EFS	RFS	TRM
Cavo 2007	+	+	+	+
Attal 2003	+	+	+	+

+: berichtete Zielgröße; EFS: Ereignisfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; RFS: Rezidivfreies Überleben; TRM: Therapiebezogene Mortalität

#### 5.3.4.1 Gesamtüberleben

Die mediane Beobachtungszeit betrug in den Studien zwischen 68 und 139 Monaten (siehe Tabelle 17). Dabei zeigte das Gesamtüberleben sowohl bei Cavo 2007 als auch bei Attal 2003 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Cavo 2007 betrug das mediane Überleben 71 versus 65 Monate zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,90, bei Attal 2003 54 versus 48 Monate zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation (p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,08).

Bezüglich des Überlebens nach 7 Jahren zeigten die beiden Studien unterschiedliche Ergebnisse. Bei Cavo 2007 betrug dies (2-x-Auto vs. 1-x-Auto) 43 % vs. 46 %, bei Attal 2003 38 % vs. 28 %. Zum 10 Jahres-Zeitpunkt betrug diese Differenz bei Attal 2003 ebenfalls noch 10 Prozentpunkte (31 % vs. 21 %). Der numerische Vorteil bei Attal 2003 zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation beruht offensichtlich auf dem schlechteren Abschneiden der 1-x-Auto-Transplantation im Vergleich zu Cavo 2007. Die Differenz der Ergebnisse beider Studien sollte im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Zeiträumen der Studiendurchführung und den unterschiedlichen Therapieprotokollen gesehen werden.

Die Unsicherheiten in der Einschätzung der Vergleichbarkeit beider Studien (nur 1 Studie verwendete eine Ganzkörperbestrahlung) ließen eine meta-analytische Aggregation bzgl. des Gesamtüberlebens als nicht sinnvoll erscheinen.

Insgesamt lagen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Effekte vor. Für den Bericht wurden die Daten der Langzeitauswertung von Attal 2003 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Jahren berücksichtigt. Anzumerken ist hier, dass sich die Schätzer der ersten Auswertung mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren deutlich von denen der Langzeitauswertung unterschieden und sich gegenläufig entwickelten (7-Jahresraten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 bzw. 11,5 Jahren: 42 / 21 % bzw. 38 / 28 % (I / K), p-Werte des Log-Rank-Tests: 0,01 bzw. 0,08).

Von Bedeutung ist auch, dass in Attal 2003 ein heute nicht mehr empfohlenes Therapieprotokoll [7] eingesetzt wurde. Die beiden differierenden Therapieprotokolle von Cavo 2007 und Attal 2003 wurden bezüglich des Kontrollarms (1-x-Auto-Transplantation) in 1 randomisierten Studie head-to-head verglichen wurden [97]. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil in einer relevanten Größenordnung zugunsten der heute üblichen Therapieempfehlung gefunden.

#### **5.3.4.2 Ereignisfreies / rezidivfreies Überleben**

Während sich in der Cavo-2007-Studie für die Zielgröße EFS ein statistisch signifikanter Vorteil ergab (medianes EFS 35 Monate (95 %-KI [30; 40]) vs. 23 Monate (95 %-KI [20; 26]), 5-Jahres Rate EFS 29 % vs. 17 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,001), erwies sich der Effekt in der Langzeitauswertung von Attal 2003 [56,57] für das EFS nicht mehr als statistisch signifikant. Das mediane EFS betrug 31 vs. 26 Monate (kein Konfidenzintervall berichtet), die 10-Jahres-Rate für EFS 13 vs. 6 % (Log-Rank-Test: p = 0,06). Bei einer vergleichbaren Nachbeobachtungszeit von ca. 75 Monaten zeigte sich in beiden Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit der zweifachen autologen Stammzelltransplantation für die Zielgröße RFS. Allerdings muss man davon ausgehen, dass die Ergebnisse von Attal 2003, für die keine Langzeitdaten vorlagen, relevant verzerrt sind bzgl. ihrer langfristigen Aussage: Sowohl beim OS als auch beim EFS zeigten sich in der Langzeitbeobachtung im Gegensatz zu der Hauptpublikation mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr.

Wie bei der Zielgröße Gesamtüberleben wurde aufgrund der schwer einzuschätzenden Vergleichbarkeit beider Studien auf eine metaanalytische Aggregation der Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 17: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	Log-Rank-Test  p-Wert	Mediane Überlebenszeit (Monate)	7-Jahres- Überleben (%)	10-Jahres- Überleben (%)
		I / K		I / K	I / K	I / K
Cavo 2007	Zeit ab Therapiebeginn <sup>a</sup>	75 / 68	0,90	71 / 65	43 / 46	–
Attal 2003	Zeit ab Diagnose <sup>b</sup>	Gesamt: 139	0,08 <sup>c</sup>	54 / 48	38 / 28	31 / 21

a: Der Therapiebeginn lag im Median 20 Tage nach Diagnose.  
b: Der Zeitpunkt der Diagnose entsprach dem Zeitpunkt der Randomisierung.  
c: Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten ergab sich ein p-Wert von 0,01 mit einem 7-Jahres-Überleben (I / K = 42 / 21 %).  
–: nicht genannt; I: Prüflintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto)  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Tabelle 18: Ereignisfreies / rezidivfreies Überleben

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	EFS	RFS
		I / K	I / K (p-Wert)	I / K (p-Wert)
Cavo 2007	EFS: Zeit ab Therapiebeginn bis jedwedes Ereignis (inkl. Rezidiv oder Progression) RFS: Zeit von Therapiebeginn bis Rezidiv oder Progression Progression: > 25 % Anstieg M-Protein ab Talwert bei Therapieansprechen oder ab Basiswert bei Nichtansprechen und / oder neue lytische Knochenläsionen Rezidiv: –	75 / 68	<u>Median (Monate):</u> 35 <sup>a</sup> / 23 <sup>b</sup> <u>5-Jahres-Rate (%):</u> 29 / 17 (0,001 <sup>e</sup> )	<u>Median (Monate):</u> 42 <sup>c</sup> / 24 <sup>d</sup> <u>5 Jahres-Rate (%):</u> – (< 0,001 <sup>e</sup> )
Attal 2003	EFS: Zeit ab Randomisierung bis Progression / Rezidiv / Tod RFS (für Patienten mit mindestens MR): Zeit ab Randomisierung bis Progression Progression: 25 % Anstieg des Paraproteins nach 2 Zyklen der initialen Chemotherapie; Rezidiv: Wiederauftreten des Paraproteins, KM-Infiltration oder beidem (sofern CR) und 50 % Anstieg des Paraproteins (bei Therapieansprechen) über Plateau in 2 Proben (4wöchiger Abstand)	Gesamt: 139 <sup>f</sup>	<u>Median (Monate):</u> 31 / 26 <u>7-Jahres-Rate (%):</u> 16 / 12 <u>10-Jahres-Rate (%)<sup>g</sup>:</u> 13 / 6 (0,06 <sup>e,h</sup> )	<u>Median (Monate):</u> 36 / 29 <u>7-Jahres-Rate (%):</u> 23 / 13 <u>10 Jahres-Rate (%):</u> – (< 0,01 <sup>e</sup> )
a: 95%-KI [30; 40] b: 95%-KI [20; 26] c: 95%-KI [35; 49] d: 95%-KI [21; 27] e: p-Wert des Log-Rank-Tests  –: nicht genannt; EFS: ereignisfreies Überleben; I: Prüflintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto); KI: Konfidenzintervall; MR: minimale Remission; RFS: rezidivfreies Überleben  Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.		f: Die Daten zu EFS beziehen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit von 139 Monaten, die zu RFS auf eine mediane Nachbeobachtung von 75 Monaten. g: nach Diagnose h: Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten ergab sich ein p-Wert von 0,03.		

### 5.3.4.3 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

In den Publikationen zu beiden Studien finden sich Angaben zur therapiebezogenen Mortalität. Attal 2003 unterschied zusätzlich die therapiebezogenen Todesfälle, die der Konditionierungstherapie zugeordnet werden konnten (im Weiteren als transplantationsbezogene Todesfälle bezeichnet [siehe Tabelle 19]). Allerdings fanden sich in der Publikation von Attal 2003 keine Angaben zur Operationalisierung dieser Zielgröße. Cavo 2007 definierte die transplantationsbezogene Mortalität als alle Todesfälle innerhalb der ersten 90 Tage nach der Transplantation, die der Hochdosistherapie zugeordnet werden konnten.

Die therapiebezogenen Todesfälle unterschieden sich bei Attal 2003 nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,40) und betragen 6 % respektive 4 % für die 2-x- bzw. 1-x-Auto-Gruppe.

Die im Rahmen der allgemeinen therapiebezogenen Mortalität relativ streng definierte transplantationsbezogene Mortalität lag in beiden Studien für die 2-x-Auto-Stammzelltransplantation im Bereich von 3,5 % bis 4 %, für die 1-x-Auto- Stammzelltransplantation zwischen 1,5 % und 3 %. Soweit angegeben, wurden alle Gruppendifferenzen als nicht statistisch signifikant bezeichnet.

Wie bei der Zielgröße Gesamtüberleben wurde aufgrund der schwer einzuschätzenden Vergleichbarkeit bei den Studien auf eine metaanalytische Aggregation der Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 19: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Definition der Zielgröße	Transplantationsbezogene	Alle therapiebezogenen
		Todesfälle (%) I / K (p-Wert)	Todesfälle (%) I / K (p-Wert)
Cavo 2007	Transplantationsbezogene Todesfälle: Tod innerhalb 90 Tagen und auf Hochdosis-Chemotherapie zurückzuführen	4 / 3 (0,70)	–
Attal 2003	–	3,5 / 1,5 (-)	6 / 4 (0,40)
–: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; I: Prüfintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto)			
<i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.			

#### 5.3.4.4 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

In den beiden Studien fanden sich lediglich Angaben zu Infektionen, Toxizität (Grad 3–4) und Sekundärneoplasien.

Infektionsraten ohne statistische Signifikanzangaben wurden in 1 Publikation berichtet. Cavo 2007 beobachtete 24 % in der zweifachen bzw. 21 % in der 1-x-Auto-Gruppe (siehe Tabelle 20). Den Publikationen zu Cavo 2007 war nicht zu entnehmen, ob die unter 2-x-Auto-Transplantation vergleichbar anmutenden Raten an Infektionen dadurch bedingt sein könnten, dass ein mehrfaches Auftreten beim gleichen Patienten nur als 1 Ereignis gezählt wurde.

Bei Cavo 2007 war die häufigste nicht hämatologische Toxizität (WHO-Grad 3–4) neben den o. g. Infektionen die Mukositis mit 28 % vs. 25 % im Vergleich 2-x- vs. 1-x-Auto-Transplantation (keine Signifikanzangaben).

Angaben zu Sekundärneoplasien fanden sich lediglich bei Attal 2003. In beiden Behandlungsgruppen wurde je 1 Fall berichtet.

Soweit berichtet, ergaben sich somit für die genannten unerwünschten Ereignisse keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 20: Infektionen, Sekundärneoplasien

Studie	Anzahl Sekundärneoplasien I / K	WHO-Grad 3–4 Toxizitäten	
		Anzahl Infektionen (%) I / K	Anzahl Mukositis (%) I / K
Cavo 2007	–	38 <sup>a</sup> (24) / 34 <sup>a</sup> (21)	44 <sup>a</sup> (28) / 41 <sup>a</sup> (25)
Attal 2003	1 / 1	–	–

a: berechnet auf ITT-Basis  
 –: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; I: Prüfintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto)  
 Anmerkung: Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.

#### 5.3.4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

#### 5.3.4.6 Therapieansprechen

In Ergänzung zu den zuvor beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten wurde das Therapieansprechen dargestellt, das in beiden Studien als primärer Endpunkt erhoben wurde. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 21.

Eine komplette oder nahezu komplette Remission (CR oder nCR) wurde statistisch signifikant vermehrt nach 2-x-Auto-Transplantation im Vergleich zur 1-x-Auto-Transplantation von Cavo 2007 berichtet. Keinen statistisch signifikanten Vorteil für die 2-x-Auto-Transplantation beobachtete Attal 2003 für die CR oder VGPR (sehr gute partielle Remission).

Die unterschiedlichen Definitionen der verschiedenen Response-Kriterien (siehe Tabelle 21) zeigen die Schwierigkeit des Vergleichs der Ergebnisse.

Das Therapieansprechen wurde ergänzend dargestellt, floss aber nicht in die Nutzenbewertung ein.

### **5.3.5 Subgruppen- und multivariate Analysen**

Zwar berichtete Cavo 2007 prognostische Faktoren einer multivariaten Analyse, die das Gesamtüberleben signifikant beeinflussten, allerdings ohne die hier interessierende Interaktion mit der Behandlung zu untersuchen.

Attal 2003 untersuchte das Gesamtüberleben nach 2-x- versus 1-x-Auto-Transplantation in verschiedenen Subgruppen. Berichtet wurden die Subgruppen mit einem Effekt zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation (ohne Angabe von Punktschätzern, Konfidenzintervallen oder p-Werten). Dies waren Patienten mit  $\beta_2$ -Mikroglobulin  $\leq 3$  mg/l und  $> 3$  mg/l, LDH  $\leq 330$  IU bzw.  $> 330$  IU, Durie-Salmon-Stadium I oder II und III, Alter  $\leq 50$  Jahre und  $> 50$  Jahre. Da jeweils alle Subgruppen einen Vorteil zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation zeigten, konnte aus diesen Angaben keine (zumindest qualitative) Interaktion abgeleitet werden. Eine Untersuchung möglicher differenzieller Therapieeffekte in den Subgruppen, z. B. durch einen Interaktionstest, wurde nicht berichtet.

Tabelle 21: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen

Studie	Definition der Zielgröße	CR / nCR	CR / VGPR	PR	MR
Cavo 2007	<u>CR</u> : kein M-Protein bei IM und < 5 % Plasmazellen im KM <u>nCR</u> : kein M-Protein bei EP, aber positiv bei IM	47 / 33 (0,008) <sup>a</sup>	–	–	–
Attal 2003	<u>CR</u> : kein Paraprotein bei EP und ≤ 5 % Plasmazellen normaler Morphologie im KM <u>VGPR</u> : 90 % Reduktion des Paraproteins <u>PR</u> : 50 % Reduktion des Paraproteins oder 90 % Reduktion des Bence-Jones-Proteins (inkl. Patienten mit nur Bence-Jones-Protein) oder beides <u>MR</u> : 25 % Reduktion des Paraproteins	–	50 / 42 (0,10) <sup>a</sup>	38 / 42	6 / 8
a: ITT –: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; EP: Elektrophorese; I: Prüfintervention (2-x-Auto); IM: Immunfixation; ITT: Intention-to-treat; K: Kontrolle (1-x-Auto); MR: minimale Remission; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission <i>Anmerkung</i> : Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.					

### 5.3.6 Zusammenfassung

Einen Überblick über die Studienlage, das Verzerrungspotenzial und die qualitativen Ergebnisse zu den untersuchten Zielgrößen gibt Tabelle 22.

#### Studienlage

In den 2 randomisierten Studien (Cavo 2007, Attal 2003) für den Vergleich der einfachen mit der zweifachen autologen Stammzelltransplantation wurden insgesamt 720 Patienten eingeschlossen und ausgewertet. Bei beiden Studien handelte es sich um multizentrische Studien. Die mediane Beobachtungsdauer lag unabhängig von der Zielgröße zwischen 68 und 139 Monaten. Der primäre Studienendpunkt war bei beiden Studien das Therapieansprechen.

Von 3 weiteren randomisierten Studien (DSMM-I [32,33], GMMG-HD2 [34-36], MAG95 [37,38]) mit einer Gesamtpatientenzahl von 808 wurden nur die Abstracts von Kongressbeiträgen bzw. Vortragsfolien identifiziert. Die Studien wurden in den 90er-Jahren begonnen und die Rekrutierung wurde bis 2002 abgeschlossen. Ergebnisse werden seit mehreren Jahren auf Kongressen vorgestellt, wurden aber bisher nicht im Volltext veröffentlicht. Studienberichte oder Manuskripte wurden auf Anfrage von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt. Aufgrund dessen wurden die Studien

nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Damit lagen für den überwiegenden Teil der relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vor. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Ein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen kann aufgrund dessen nicht festgestellt werden.

Die folgenden Abschnitte beziehen sich auf die beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Studien wurde als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt rezidivfreies Überleben wurde bei Attal allerdings als hoch eingestuft.

#### *Gesamtüberleben*

Zusammenfassend zeigten die 2 eingeschlossenen Studien keine einheitlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Während die ältere der beiden Studien (Attal 2003) einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für die Gruppe mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation fand (7-Jahres-Überleben 38 vs. 28 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,08), zeigte sich in der jüngeren Studie (Cavo 2007) mit einem heute empfohlenen Therapieprotokoll für die Vergleichsgruppe kein numerischer Vorteil (7-Jahres-Überleben 43 vs. 46 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,90).

Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde verzichtet, da die beiden Studien aufgrund der unterschiedlichen Therapieprotokolle nur bedingt vergleichbar waren.

#### *Ereignisfreies, rezidivfreies Überleben*

Cavo 2007 berichtete für das ereignisfreie Überleben statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation: 5-Jahres-Rate EFS 29 % vs. 17 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,001. Bei Attal 2003 erwies sich dieser Vorteil in der Langzeitauswertung nicht mehr als statistisch signifikant: 10-Jahres-Rate EFS 13 vs. 6 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,06. Beide Studien berichteten zum rezidivfreien Überleben statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation. Allerdings muss man davon ausgehen, dass die Ergebnisse von Attal 2003, für die keine Langzeitdaten vorlagen, relevant verzerrt sind bzgl. ihrer langfristigen Aussage: Sowohl beim OS als auch beim EFS zeigten sich in der Langzeitbeobachtung im Gegensatz zu der Hauptpublikation mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr. Eine Meta-Analyse wurde aus den zuvor genannten Gründen nicht durchgeführt.

*Unerwünschte Ereignisse*

Die transplantationsbezogene Mortalität war unter zweifacher autologer Stammzelltransplantation geringfügig höher als unter einfacher Transplantation (3,5–4 % versus 1,5–3 %).

Bezüglich therapiebezogener Komplikationen fanden sich jeweils nur in 1 Studie Angaben zu Infektionen (Cavo 2007), Toxizität Grad 3–4 (Cavo 2007) und Sekundärneoplasien (Attal 2003), die sich zwischen den Gruppen nur unwesentlich unterschieden.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zu weiteren Zielgrößen bezüglich *relevanter therapie- und krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse, gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *psychosozialer Aspekte* fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

Tabelle 22: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (2-x-Auto versus 1-x-Auto)

Studie	Studien- design	Verzerrungs- potenzial	Gesamt- überleben	EFS, RFS	TRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
						Sekundär- neoplasien	Infektionen	Mukositis	HRQoL
Cavo 2007	RCT	niedrig <sup>a</sup>	↔	↑ <sup>bc</sup>	– (↔) <sup>d</sup>	–	↘ <sup>e</sup>	↘ <sup>e</sup>	–
Attal 2003	RCT	niedrig (hoch: Gesamtüberleben)	↔	↔ <sup>b</sup> , ↑ <sup>c</sup>	↔ (↘ <sup>e</sup> ) <sup>d</sup>	↔	–	–	–
Keine Gesamtaussage, da Studienpool aufgrund unpublizierter Daten relevant unvollständig									
<p><u>Studienaussage:</u>  ↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle  ↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)  ↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz  a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich  b: EFS  c: RFS  d: transplantationsbezogene Todesfälle  e: Der numerische Unterschied beträgt &lt; 5 %.  –: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; EFS / RFS: ereignisfreies / rezidivfreies Überleben; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>									

#### **5.4 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie**

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den im Abschnitt 4.1 festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

#### **5.5 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie**

In diesem Abschnitt wird die nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation als konventionelle Chemotherapie (CTX) bezeichnet und die myeloablative Chemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation als allogene Stammzelltransplantation (Allo) bezeichnet.

##### **5.5.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Der Studienpool der eingeschlossenen Studien zu dieser Fragestellung umfasst insgesamt 2 kontrollierte Studien (HOVON 24, S9321). In beiden Fällen handelt es sich um Studien, die neben einer randomisierten Patientenzuweisung (autologe Stammzelltransplantation versus konventionelle Chemotherapie) einen weiteren nicht randomisierten Studienarm enthielten. Die Zuteilung in diesen Arm hing in beiden Studien von der Verfügbarkeit eines geeigneten Knochenmarkspenders und dem Alter der Patienten ab (die Patienten für die allogene Stammzelltransplantation durften in beiden Studien höchstens 55 Jahre alt sein). Bei HOVON 24 wurden nur für die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten zusätzlich als Einschlusskriterien in die Studie ein Serum-Kreatinin  $\leq 177 \mu\text{mol/l}$  und ein WHO-Performance-Status 0–2 gefordert. Patienten mit einem HLA-kompatiblen Geschwisterspender wurde eine allogene Stammzelltransplantation angeboten. Von beiden Studien wurden in diesem Abschnitt nur die Ergebnisse der Studienarme ausgewertet, die (nicht randomisiert) eine allogene Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Chemotherapie vergleichen ließen. In beiden Studien ist darüber hinaus der Vergleich einer myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation mit einer autologen Stammzelltransplantation auswertbar, über den im Abschnitt 5.6 berichtet wird.

Keine der beiden Studien nahm eine vergleichende Auswertung des Allo-Arms im Vergleich zum CTX-Arm vor. Diese schien aber für die Fragestellung dieses Abschnitts sinnvoll und möglich. Allerdings ist die designbedingte Strukturungleichheit bzgl. des Konfounders Alter (beide Studien) zu beachten.

##### *HOVON 24*

In 3 getrennten Publikationen [82-84] wird über die Ergebnisse der holländisch-belgischen HOVON-24-Studie berichtet, die im Zeitraum von 1995 bis 2000 durchgeführt wurde. An der Studie waren 46 hämatologische Zentren in den Niederlanden und Belgien beteiligt. Patienten mit Multiplem Myelom, die jünger als 56 Jahre waren und bei denen ein HLA-kompatibler Geschwisterspender zur Verfügung stand, konnten (nicht randomisiert) *nach* Induktionschemotherapie einer allogenen Stammzelltransplantation zugeteilt werden. Dabei sollte die

Effektivität einer frühen allogenen Transplantation auf die therapiebezogene Mortalität und auf Langzeit-Ergebnisse überprüft werden. Diejenigen Patienten, bei denen kein HLA-kompatibler Geschwisterspender zur Verfügung stand, wurden unmittelbar nach der Induktionstherapie, unabhängig vom Ansprechen auf die Therapie, randomisiert einer konventionellen Chemotherapie versus eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zugeteilt. Beide Gruppen wurden (ein zweites Mal) randomisiert mit bzw. ohne Interferon- $\alpha$ -2a-Erhaltungstherapie weiterbehandelt.

In der Publikation von Lokhorst 2003 wurden die Ergebnisse der myeloablativen Therapie mit allogener Stammzelltransplantation (Analyse von Januar 2003) und bei Segeren 2003 die Ergebnisse der Vergleichsgruppe bezogen auf eine (geplante) Zwischenauswertung ca. 1 Jahr nach Rekrutierungsschluss (November 2001) berichtet. Zu den Langzeitergebnissen (Analyse vom 07.11.2006) fand sich nur eine Publikation (Sonneveld 2007).

#### *US-Intergroup-Studie S9321*

In der Publikation zur US-Intergroup-Studie S9321 [95] wurden die Ergebnisse der Phase-III-Multicenterstudie berichtet, die in Kooperation mit 3 nordamerikanischen Studiengruppen (SWOG, ECOG, CALG-B) durchgeführt wurde. Diese randomisierte Studie hatte das primäre Ziel, bei Patienten mit einem Multiplem Myelom nach vorgeschalteter Induktionstherapie eine Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgende autologe Stammzelltransplantation mit einer Standarddosis-Chemotherapie zu vergleichen. Die Patienten der Transplantationsgruppe mussten einen für die Stammzellgewinnung geeigneten venösen Zugang aufweisen. Darüber hinaus war ein Nachweis der Kostenübernahme für die Stammzelltransplantation erforderlich. Patienten bis zu einem Alter von 55 Jahren mit einem HLA-kompatiblen Geschwisterspender erhielten im Rahmen eines dritten (nicht randomisierten) Behandlungsarms die Therapieoption einer allogenen Stammzelltransplantation. Dieser Arm wurde 1997, d. h. ca. 3 Jahre nach Studienbeginn, nach einer exzessiven behandlungsbezogenen 1-Jahres-Mortalität nach Einschluss von 42 Patienten (36 davon ausgewertet) vorzeitig durch das Data Safety and Monitoring Board (DSMB) der Studie beendet.

Zusätzlich wurden von Barlogie et al. [56,57] Langzeitdaten für Standarddosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation für die Zielgrößen Gesamt- und ereignisfreies Überleben berichtet. Die Nachbeobachtungszeit betrug median 101 gegenüber 76 Monaten in der Hauptpublikation. In diese Auswertung wurden 12 % bzw. 11 % Patienten mehr eingeschlossen als in der Hauptpublikation zu dieser Studie: (Standarddosis-Chemotherapie – 285 vs. 255 Patienten, autologe Stammzelltransplantation – 290 vs. 261 Patienten). Gemäß der Hauptpublikation wurden allerdings nur 255 bzw. 261 Patienten randomisiert diesen Behandlungsarmen zugeordnet, sodass die Zuteilung der zusätzlichen Patienten auf die Behandlungsarme unklar blieb. Angaben zu den Patientencharakteristika der einzelnen Behandlungsarme lagen nur für das ursprüngliche Kollektiv vor. Somit war das Patientenkollektiv, auf das sich die Langzeitauswertung bezieht, nicht ausreichend beurteilbar und die Daten mit längerer Beobachtungszeit wurden nicht berücksichtigt.

### 5.5.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Detaillierte Angaben zur jeweiligen Studienpopulation sind Tabelle 24 und Tabelle 25 zu entnehmen.

Beide Studien untersuchten nicht vorbehandelte Patienten in ähnlichem, eher fortgeschrittenem Durie-Salmon-Stadium III. Das mediane Alter der Patienten lag in beiden Studien für die Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation 7 Jahre unter dem der Gruppe ohne Stammzelltransplantation. Die Geschlechterverteilung zwischen beiden Studien war vergleichbar. In beiden Studien wurden weniger Frauen in der Transplantationsgruppe eingeschlossen. Zu wichtigen prognostischen Merkmalen, wie das  $\beta_2$ -Mikrogobulin und das Durie-Salmon-Stadium, fanden sich nur bei HOVON 24 Angaben zu beiden Behandlungsgruppen. Für die S9321-Studie lagen zu beiden Faktoren nur die Angaben zur CTX-Gruppe vor. Diese zeigten ein für die CTX-Gruppe geringeres Durie-Salmon-Stadium an als für die HOVON-24-Studie. Zu weiteren wichtigen Prognosefaktoren (z. B. mittleres Albumin, Knochenmarkplasmozytose) fanden sich entweder keine oder keine für die Behandlungsgruppen getrennte Angaben.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden in beiden Studien benannt. In beide Studien wurden nicht vorbehandelte Multiple-Myelom-Patienten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Alters (beide Studien) und der Begleiterkrankungen (HOVON 24) divergent. Die obere Altersgrenze lag mit 55 Jahren in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation 10 bis 15 Jahre unter der für die anderen Behandlungsarme. Voraussetzung zum Einschluss in die Transplantationsgruppe war neben dem Alter das Vorhandensein eines HLA-kompatiblen Spenders, wobei die HLA-Kompatibilität nicht näher definiert wurde (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 23: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)	
HOVON 24	nicht vorbehandelte Patienten ≤ 55 Jahre (Allo) und ≤ 65 Jahre (CTX)	CCT (46 Zentren)	Niederlande & Belgien 1995–2000	Allo: 38 (25-61) CTX: 92 (17-129) <sup>a,b</sup>	OS, <u>EFS</u> <sup>c</sup> , PFS, TRM, akute / chronische GVHD, TTP, Therapieansprechen
S9321 <sup>c</sup>	nicht vorbehandelte Patienten ≤ 55 Jahre (Allo) und ≤ 70 Jahre (CTX)	CCT (multizentrisch, Anzahl der Zentren n. g.)	USA 1994–1997	Allo: ≤ 3 <sup>d</sup> CTX: 76	<u>OS</u> , PFS, TRM, akute GVHD, Therapieansprechen

a: Die zur Allo-Gruppe unterschiedliche Beobachtungsdauer ergab sich aus den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten der Behandlungsarme.  
b: nicht getrennt nach Behandlungsarmen berichtet (autologe Transplantation und Chemotherapie wurden zusammen berichtet)  
c: Der primäre Endpunkt EFS bezieht sich auf die randomisierten Arme ohne allogene Stammzelltransplantation.  
d: aus Abbildung 3 der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“  
Allo: allogene Stammzelltransplantation; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; CTX: nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation;  
EFS: ereignisfreies Überleben; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; N: Anzahl; n. g.: nicht genannt; NRS: nicht randomisierte vergleichende Studie; OS:  
Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; TTP: Zeit bis Progression

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Medianes Alter	Geschlecht	Mittleres $\beta_2$ - Mikroglobulin	Mittleres Albumin	Knochen mark- befall	Durie-Salmon Stadium	Erkrankungsstatus nach Induktion	
									Gruppe
HOVON 24									
	Allo:	56 / 53 <sup>a</sup>	48 (31–56)	32 / 68	40 / 43 / 17	–	64 / 36 <sup>b</sup>	0 / 15 / 85	PR: 75 / CR: 11
	CTX:	148 / 148	55 (37–65)	43 / 57	43 / 37 / 20	–	–	0 / 26 / 74	–
S9321									
	Allo:	42 / 36 <sup>c</sup>	47 (31–55)	32 / 68	–	–	–	–	$\geq$ PR <sup>d</sup> : 86 / CR: 17
	CTX:	256 / 255	54 (28–70)	40 / 60	< 6 mg/l / $\geq$ 6 mg/l: 30 / 70	–	–	I+II: 44 / III: 56	$\geq$ PR: 90 / CR: 15
<p>a: 2 x Ausschluss wegen fehlender T-Zell-Depletion, 1 x Ausschluss wegen Zwillingspende</p> <p>b: <math>\leq 50 / &gt; 50</math> % Zellen der Knochenmarkplasmozytose</p> <p>c: 1 x Todesfall vor Transplantation, 5 nicht näher bezeichnete bzw. unbekannte Gründe</p> <p>d: In dieser Studie war PR als mindestens partielle Remission (PR) definiert, sodass sich die Zahlen hier zu mehr als 100 addieren</p> <p>–: nicht genannt; ?: unbekannt; Allo: allogene Stammzelltransplantation; CR: vollständige Remission; CTX: nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation; N: Anzahl; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung; w / m: weiblich / männlich</p> <p>Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>									

Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
HOVON 24	<u>CTX:</u> <i>nicht vorbehandeltes</i> Multiples Myelom Stadium II oder III Alter 18–65 Jahre <u>Allo zusätzlich:</u> Alter ≤ 55 Jahre HLA-kompatibler Spender Serum-Kreatinin ≤ 177 µmol/l WHO-Performance-Status 0 bis 2 bei Registrierung (Patienten mit therapierefraktärer Induktionsbehandlung wurden zugelassen)	<u>CTX:</u> WHO-Performance-Status > 3 schwere kardiale, pulmonale, neurologische oder andere Organerkrankung nach WHO > 2 Bilirubin ≥ 2,5 x oberer Normbereich vorherige oder gleichzeitige maligne Erkrankung (außer nicht melanomatöser Hautkrebs oder Zervixkarzinom Stadium 0) vorherige ausgedehnte Bestrahlung des Rückenmarks oder des Gehirns (was eine TBI unmöglich gemacht hätte) <u>Allo, nach VAD:</u> schwere kardiale oder pulmonale Erkrankung nicht ausreichende Leberfunktion
S9321	<u>CTX:</u> <i>nicht vorbehandeltes</i> Multiples Myelom Alter ≤ 70 Jahre Zubrod-Performance-Status 0–2 (3–4 bei myelombezogener Knochenerkrankung) systolische Ejektionsfraktion + CO <sub>2</sub> -Diffusionskapazität ≥ 50 % <u>Allo zusätzlich:</u> Alter ≤ 55 Jahre HLA-kompatibler Spender	<u>Beide Behandlungsoptionen:</u> vorherige maligne Erkrankung (außer Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ), falls die Patienten nicht 5 Jahre krankheitsfrei waren <u>nur CTX:</u> für die Stammzellgewinnung ungeeigneter venöser Zugang, fehlende Zusage für Kostenübernahme bzgl. Stammzelltransplantation
Allo: Allogene Stammzelltransplantation; CO <sub>2</sub> : Kohlendioxid; CTX: nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation; HLA; Histokompatibilitätsmerkmal; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

### 5.5.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten

Unter wesentlichen Therapiekomponenten wurden hier die Induktion, Konditionierungs-, Erhaltungs- und supportive Therapie zusammengefasst (siehe Tabelle 26).

Die Induktionstherapie zur Erzielung einer Remission erfolgte in beiden Studien nach dem VAD-Schema (Vincristin, Adriamycin [Doxorubicin], Dexamethason).

Die Studien unterschieden sich sowohl hinsichtlich der verwendeten Zytostatika in der Konditionierungstherapie für die Transplantationsgruppe als auch für die Intensivierungstherapie in der Kontrollgruppe. Für die Transplantationsgruppe wurde bei HOVON 24 Cyclophosphamid in unterschiedlichen Kombinationen mit Ganzkörperbestrahlung, Idarubicin oder Busulfan eingesetzt, bei der Studie S9321 ausschließlich Melphalan in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid (siehe Tabelle 26). In der CTX-Gruppe wurde bei HOVON 24 Melphalan und Cyclophosphamid verwendet, bei S9321 eine Kombination von Vincristin, Carmustin, Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison.

Als Erhaltungstherapie diente in beiden Studien Interferon- $\alpha$ , die in der Studie S9321 randomisiert (aus CTX-Gruppe und Auto-Gruppe) gegen eine Erhaltungstherapie ohne Interferon- $\alpha$  verglichen wurde. Während bei HOVON 24 zur Prophylaxe einer Spendergegen-Wirt-Reaktion bei allen Patienten eine T-Zell-Depletion vorgenommen wurde, finden sich bei S9321 diesbezüglich keine Angaben.

Zu weiteren supportiven Therapiemaßnahmen fanden sich nur bei HOVON 24 Angaben zu einer Zytomegalievirusprophylaxe mit Ganciclovir ab Grad 2–4 GVHD oder bei  $\geq 4$  positive Leukozyten.

Tabelle 26: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
		Allo	CTX	Allo	CTX
HOVON 24	VAD: 3–7 Zyklen, <u>oder</u> VAD: 3–4 Zyklen + Melphalan 1 x 70 mg/m <sup>2</sup> <u>oder</u> + Melphalan 2 x 70 mg/m <sup>2</sup>	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9–12 Gy, <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Idarubicin 50 mg/m <sup>2</sup> + TBI 9–12 Gy, <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Busulfan 16 mg/kg T-Zell-Depletion (diverse Methoden)	Cyclophosphamid 400 mg/m <sup>2</sup> + Melphalan 2 x 70 mg/m <sup>2</sup>	–	IFN- $\alpha$ -2a
S9321	VAD: 2–4 Zyklen	Cyclophosphamid 4,5 g/m <sup>2</sup> + Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> + TBI 12 Gy (8 fraktionierte Dosen à 1,5 Gy)	Alle 5 Wochen für 12 Monate: Vincristin 1,2 mg/m <sup>2</sup> + Carmustin 20 mg/m <sup>2</sup> + Melphalan 8 mg/m <sup>2</sup> + Cyclophosphamid 400 mg/m <sup>2</sup> + Prednison 40 mg/m <sup>2</sup>	–	randomisiert: ± IFN- $\alpha$ -2b (3 x 10 <sup>6</sup> IU/m <sup>2</sup> )
–: nicht genannt; Allo: allogene Stammzelltransplantation; CTX: nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation; G-CSF: Granulozytenwachstum stimulierender Faktor; Gy: Gray; IFN: Interferon; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason					

### 5.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte für jeden im Bericht berücksichtigten Endpunkt getrennt. Die lediglich ergänzend dargestellten Endpunkte zum Therapieansprechen wurden nicht bewertet. Wesentliche Aspekte zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials finden sich in Tabelle 27.

Der hier interessierende Vergleich zwischen myeloablativer Therapie mit allogener Transplantation von verwandten Stammzellspendern und einer nicht myeloablativen CTX ohne Transplantation erfolgte in beiden Studien nicht randomisiert. Anstatt einer Randomisierung wurde die Aufteilung auf die Behandlungsgruppen bedingt auf die Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Stammzellspenders. Bei S9321 wurde explizit berichtet, dass der Wunsch des Patienten berücksichtigt wurde. Bei HOVON 24 blieb unklar, wie viele Patienten für die allogene Transplantationsgruppe ursprünglich infrage kamen, da die verfügbaren Publikationen zur Studie nur von den Patienten berichteten, die eine allogene Stammzelltransplantation auch tatsächlich erhalten hatten. Außerdem blieb unklar, ob alle eingeschlossenen Patienten oder nur eine Auswahl HLA-typisiert worden waren. Die Kriterien einer sogenannten *genetischen* Randomisierung sind damit nicht erfüllt.

Hinzu kommt, dass die Gruppenzuteilung in den Studien zusätzlich durch unterschiedliche Einschlussgrenzen für das Alter (HOVON 24, S9321) und für den WHO-Performance-Status (HOVON 24) verzerrt sein könnte (siehe Tabelle 25). Diese designbedingte Besonderheit führte zu schwer interpretierbaren Vergleichen: Einem unklaren Anteil der Patienten mit einem Alter über der Einschlussgrenze für die allogene Stammzelltransplantation stand diese Behandlungsoption gar nicht zur Verfügung.

Angaben zur Verblindung der Endpunkterhebung wurden in keiner der Studien gemacht. Für die kombinierte Zielgröße PFS kann ein Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Die Begleitbehandlungen hinsichtlich der Erhaltungstherapie mit Interferon- $\alpha$  unterschieden sich in beiden Studien zwischen den Behandlungsgruppen in der Form, dass in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation diese Therapie nicht vorgesehen war. Auch unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich zusätzlicher Stammzelltransplantationen im Falle eines Rezidivs. Diese Unterschiede wurden nicht als verzerrende Behandlungsungleichheiten gewertet, sondern als Eigenschaften der jeweiligen Behandlungsstrategie angesehen.

Beide Studien gaben an, nach dem ITT-Prinzip auszuwerten. Dennoch wurden bei HOVON 24 3 Patienten (5 %) nach Erhalt der allogenen Stammzelltransplantation von der Analyse ausgeschlossen, bei S9321 wurden 6 Patienten (14 %) der Allo-Gruppe und 1 Patient (< 1 %) in der CTX-Gruppe von der Analyse ausgeschlossen, was dem ITT-Prinzip widerspricht. Für die Studie HOVON 24 lagen für beide Behandlungsgruppen Daten einer (geplanten) Zwischenauswertung der ersten 379 Patienten mit einer medianen Beobachtungszeit von 38 Monaten (Transplantationsgruppe) [83] bzw. 27 Monaten (Vergleichsgruppe) [84] vor. Nur

für die Behandlungsgruppen ohne allogene Stammzelltransplantation fand sich eine abschließende Auswertung nach einer medianen Beobachtungszeit von 92 Monaten [82]. Dieser Publikation ist auch zu entnehmen, dass weitere 7 Patienten in dieser Zeit allogent transplantiert wurden. Dies könnte im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Zwischenauswertung stehen und auf eine selektive Berichterstattung hindeuten.

Keine der Studien beschrieb eine adäquate (vergleichende) statistische Analyse des hier interessierenden Vergleichs.

Zusammengefasst muss die Verzerrungsanfälligkeit beider Studien bereits auf Studienebene als hoch bezeichnet werden, sodass sich dieses Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene niederschlägt. Für alle Endpunkte in beiden Studien war zu vermuten, dass die systematische Verzerrung (auf Studienebene) durch das Alter und / oder den WHO-Performance-Status der Patienten eher zu einer Begünstigung der Allo-Gruppe führen müssten als zu einer Benachteiligung.

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Genetische Randomisierung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Endpunkt	Verblindung	ITT	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt
HOVON 24	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	hoch	OS	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	unklar <sup>h</sup>	ja	hoch
S9321	nein <sup>a,i</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	hoch	OS	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	unklar <sup>h</sup>	ja	hoch
							UE	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	unklar <sup>h</sup>	ja	hoch
<b>Studienebene</b>						<b>Endpunktebene</b>						
<u>Randomisierung</u> : RCT: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; non-RCT: zeitliche Parallelität der Gruppen						<u>Verblindung</u> : Verblindung der Endpunkterheber						
<u>Vergleichbarkeit der Gruppen (non-RCT)</u> : Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren						<u>ITT</u> : Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips						
<u>Verblindung</u> : Verblindung von Patienten und Behandlern						<u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</u> : Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine						
<u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</u> : Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte						<u>Kein sonstiges VZP</u> : Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen						
<u>Kein sonstiges VZP</u> : Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen												
a: Für beide Behandlungsgruppen wurden unterschiedliche Einschlusskriterien für das Alter verwendet.												
b: Das Alter unterschied sich in der Gruppe mit /ohne Transplantation.												
c: keine Angaben zur Verblindung der Behandler / Patienten												
d: Für die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten liegen nur die Ergebnisse der Zwischenauswertung der ersten 379 Patienten vor.												
e: Die Nachbehandlung unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen.												
f: keine Angaben zur verblindeten Endpunkterhebung												
g: Es wurde nicht berichtet, wie viele der Patienten, denen eine allogene Transplantation angeboten wurde, diese auch wahrgenommen haben.												
h: Für beide Behandlungsgruppen wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet, ohne dass beschrieben wurde, wie diese Auswahl getroffen worden war.												
i: Patienten mit kompatibelem Spender entschieden selbst über die Behandlung mit / ohne Transplantation.												
EFS: ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; RFS: rezidivfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse; VZP: Verzerrungspotenzial												

### 5.5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Tabelle 28 ermöglicht einen orientierenden Überblick der in den eingeschlossenen Studien evaluierten Zielgrößen. Dargestellt sind nur die Zielgrößen, die für beide hier interessierenden Vergleichsgruppen berichtet wurden. In beiden Studien wurden für andere Vergleiche auch weitere Zielgrößen untersucht. Beide Studien analysierten das Gesamt- und progressionsfreie Überleben sowie die behandlungsbezogene Mortalität, die akute GVHD und Infektionen.

Die Ergebnisse von HOVON 24 müssen vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass für die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation nur Ergebnisse aus dem Update einer (geplanten) Zwischenauswertung vorliegen, über die in 2 getrennten Publikationen berichtet wurde [83,84]. Für den hier interessierenden Vergleich liegen nur Auswertungen für jeweils eine der Vergleichsgruppen vor, es fehlt eine vergleichende Analyse durch die Studienautoren selbst. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung wurden die ersten 379 vollständigen Datensätze der 453 eingeschlossenen Patienten ausgewertet.

Bei HOVON 24 wurde die Überlebenszeit in den Behandlungsgruppen unterschiedlich gemessen: In der Transplantationsgruppe wurde ab dem Zeitpunkt der Transplantation gemessen, in der Vergleichsgruppe ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Studie S9321 maß die Überlebenszeit für alle Gruppen ab Registrierung der Studienteilnehmer.

Auch der Vergleich der Ergebnisse zwischen den Studien gestaltet sich schwierig:

- Sofern Ergebnisse auf unterschiedlichen Messmethoden der Überlebenszeit beruhen, sind *numerisch* gleiche Ergebnisse unterschiedlich zu interpretieren. Beispielsweise wurde die Zielgröße *Überlebenszeit* ab Ende der Induktionsbehandlung (HOVON 24) oder ab Registrierung vor der Induktionstherapie gemessen (S9321). Wie groß die mediane Zeitspanne zwischen Studieneinschluss und Ende der Induktionstherapie war, wurde nicht berichtet.
- Die verwendeten Therapieprotokolle ähneln einander in der Induktionsphase, zeigten aber in der Konsolidierungsphase Unterschiede. So wurden unterschiedliche Zytostatika und Dosierungen verwendet und auch unterschiedliche Transplantationskonzepte (beispielsweise mit T-Zell-Depletion bei HOVON 24, zu Therapiedetails siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Tabelle 28: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen

Studie	Zielgröße <sup>a</sup>					
	OS	PFS	TRM	aGVHD	cGVHD	Infektionen
HOVON 24	+	+	+	+	+	+
S9321	+	+	+	+	-	+

a: Es wurden nur Zielparameter als vorhanden (+) bewertet, wenn diese für beide Vergleichsgruppen beschrieben wurden.  
 +: berichtete Zielgröße; GVHD / cGVHD: akute / chronische Spender-gegen-Wirt-Reaktion; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

### 5.5.3.1 Gesamtüberleben

Die Tabelle 29 gibt einen Überblick zu den Ergebnissen der Zielgröße Gesamtüberleben. Die mediane Beobachtungszeit fiel zwischen den Studien und zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Studien sehr unterschiedlich aus (HOVON 24 Intervention / Kontrolle: 38 / 92 Monate; S9321: Intervention / Kontrolle  $\leq 3$  / 76 Monate).

Das Gesamtüberleben bei HOVON 24 unterschied sich numerisch erheblich, sowohl im Median (25 vs. 55 Monate) als auch zu den Zeitpunkten 1–3 Jahre nach Transplantation bzw. Randomisierung, jeweils zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Die Langzeitdaten für die Chemotherapiegruppe bestätigten diesen Trend (nicht tabellarisch dargestellt).

Die Ergebnisse von S9321 bezüglich der allogenen transplantierten Patienten müssen vor dem Hintergrund gesehen werden, dass dieser Behandlungsarm wegen einer erhöhten Gesamtmortalität vorzeitig durch das DSMB geschlossen wurde. Dies spiegelte sich in der geringen Patientenzahl und der deutlich kürzeren medianen Beobachtungsdauer ( $\leq 3$  versus 76 Monate) wider. In der Allo-Gruppe betrug das mediane Überleben weniger als 3 Monate<sup>7</sup> versus 56 Monate in der CTX-Gruppe zuungunsten der Allo-Gruppe (kein p-Wert angegeben). Auf Anfrage nach stratifizierten Daten für die Patientengruppe der  $\leq 55$ -Jährigen wurden von den Autoren Daten zur medianen Überlebenszeit zur Verfügung gestellt. Diese betrug 4 bzw. 72 Monate für die Allo- bzw. Auto-Gruppe. Im Vergleich der beiden Auswertungen zeigte sich somit eine (zum Teil geringe) Verlängerung der medianen Überlebenszeit zugunsten der jüngeren Patienten, allerdings galt dies für beide Behandlungsgruppen. Zumindest konnte anhand dieser Daten ein paradoxer Alterseffekt (die jüngeren Patienten haben eine kürzere Überlebenszeit als die älteren Patienten) nicht bestätigt werden.

<sup>7</sup> In der Publikation heißt es "After allotransplantation, more than 50% of patients died within 3 months..."

Nach 7 Jahren schien sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen mit 39 % (Konfidenzintervall<sup>8</sup> [23; 55]) und 39 % (Konfidenzintervall [32; 46]) anzugleichen. Inwieweit das in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten beobachtete Plateau der Überlebenswahrscheinlichkeit als Heilung interpretiert werden kann (über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren wurden Zensierungen, aber keine Todesfälle beobachtet) oder eher die mit dieser Schätzung einhergehende statistische Unsicherheit repräsentiert, kann letztlich nicht sicher beurteilt werden. Darüber hinaus konnte aus der Kaplan-Meier-Kurve derselben Studie abgeschätzt werden, dass ein einziges Ereignis in der allogenen Transplantationsgruppe zum Zeitpunkt nach 10 Jahren den Überlebensschätzer von 38 % um 1/3 auf 25 % senken würde (bei 3 Personen unter Risiko)<sup>9</sup>.

Die mit der Methode von Parmar et al. [98] geschätzten Hazard Ratios ergaben für beide Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation (jeweils Allo versus CTX, HOVON 24: HR = 2,53, 95 %-KI [1,68; 3,83]; S9321: HR = 6,36; 95 %-KI [3,33; 12,14]). Aufgrund der fraglichen Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.5.2) wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien verzichtet.

Bedingt durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien von Interventions- und Kontrollgruppe und die damit verbundene schwierige Interpretierbarkeit der Ergebnisse ließ sich aus den beiden Einzelstudienresultaten weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer nicht myeloablativen konventionellen Chemotherapie ableiten. Allerdings liefern die Ergebnisse einen Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie.

---

<sup>8</sup> Vermutlich 95%-Konfidenzintervall, genauere Angaben zu diesem Intervallschätzer waren in der Publikation nicht genannt

<sup>9</sup> Ergebnisse nach 10 Jahren nicht tabellarisch dargestellt

Tabelle 29: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung I / K	Mediane Beobachtungsdauer (Monate) [Spanne] Allo: CTX:	Mediane Überlebenszeit (Monate) I / K	Überleben nach Jahren (%)			
				1 Jahr I / K	2 Jahre I / K	3 Jahre I / K	7 Jahre I / K
HOVON 24	Zeit ab Transplantation bis Tod / Zeit ab Randomisierung bis Tod	Allo: 38 [25–61] CTX: 92 [17–129] <sup>a,b</sup>	25 <sup>c</sup> / 55 <sup>d</sup>	68 / 90	52 / 81	43 / 68	–
S9321	Zeit ab Registrierung bis Tod jeder Ursache	Allo: ≤ 3 <sup>e</sup> CTX: 76	<3 <sup>e</sup> / 56	47 / 93	47 / 77	45 / 63	39 <sup>f</sup> / 39 <sup>g</sup>

a: Die unterschiedliche Beobachtungszeit ergab sich aus den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten.  
b: nicht getrennt nach Behandlungsarmen berichtet (autologe Transplantation und Chemotherapie wurden zusammen berichtet)  
c: gemessen ab Transplantation (gemessen ab Beginn der Initialbehandlung: 29 Monate)  
d: gemessen ab Randomisierung (nach der Induktionstherapie)  
e: aus Abbildung 3 der Publikation 2006 entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“, widersprüchlich berichtet in der Abstractpublikation von 2003 mit 31 Monaten  
f: Plateaubildung von 39 % bei 7–10 Jahre (95%-KI für den Zeitpunkt 7 Jahre [23; 55])  
g: Die Zahlen für die Kontrollgruppe sind in der Publikation widersprüchlich berichtet: Abstract 42 %, Ergebnisteil 38 %, Kaplan-Meier-Schätzer 39 %, 95%-KI [32; 46].  
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation);  
KI: Konfidenzintervall  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen; ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.

### 5.5.3.2 Progressionsfreies Überleben

In beiden Studien wurden Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben berichtet. Beide Publikationen verwendeten eine vergleichbare Operationalisierung dieser Zielgröße (siehe Tabelle 30). Die Beobachtungszeiten unterschieden sich zwischen den beiden Studien und auch jeweils innerhalb der Studien.

In beiden Studien ergab sich eine numerische Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens, wobei die statistische Signifikanz dieses Effekts unklar blieb. Zu den progressionsfreien Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten standen nur vereinzelt Daten zur Verfügung. Zum Zeitpunkt 7 Jahre berichtete die S9321-Studie einen Vorteil der Allo-Gruppe im progressionsfreien Überleben von 22 % versus 14 %, wobei das Konfidenzintervall<sup>10</sup> von 9 bis 20 % für den Schätzer der Chemotherapiegruppe einen nicht statistisch signifikanten Unterschied nahelegte. In der HOVON-24-Studie werden Daten zum progressionsfreien Überleben in der Transplantationsgruppe nur getrennt für die Patienten mit kompletter bzw. partieller oder keiner Remission berichtet. Da der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für beide Patientengruppen sehr ähnlich war, ließen sich nach 1 bzw. 3 Jahren Raten von 75 % bzw. 48 % für Patienten in der Allo-Gruppe abschätzen. In der Vergleichsgruppe ließen sich aus der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve Schätzer von respektive 75 % und 30 % ablesen. Eine Darstellung nicht todesfallbedingter Ereignisse im Rahmen der Zielgröße progressionsfreies Überleben wurde in keiner der beiden Studien berichtet.

Auch für diesen Endpunkt wurde von den Autoren der S9321-Studie eine stratifizierte Auswertung für die  $\leq 55$ -Jährigen zur Verfügung gestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug für diese Altersgruppe 2,4 bzw. 32,4 Monate in der Allo- bzw. in der Auto-Gruppe vs.  $\leq 3$  und 20 Monate für das gesamte Patientenkollektiv. Somit ergibt sich wie beim Gesamtüberleben auch in vergleichbaren Alterskollektiven eine Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Transplantation.

Die Kaplan-Meier-Kurven in beiden Studien vermitteln optisch den Eindruck, dass der zu einem frühen Zeitpunkt ersichtliche Vorteil im medianen progressionsfreien Überleben zugunsten der nicht myeloablativen Chemotherapie sich langfristig relativierte und möglicherweise umkehrte, wobei die statistische Signifikanz dieses Langzeiteffekts in beiden Studien nicht beurteilt werden konnte.

Zusammengefasst lässt sich aus den vorliegenden Daten bzgl. des progressionsfreien Überlebens weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der allogenen Stammzelltransplantation gegenüber einer nicht myeloablativen Chemotherapie ableiten.

---

<sup>10</sup> vermutlich 95%-Konfidenzintervall, genauere Angaben zu diesem Intervallschätzer waren in der Publikation nicht genannt

Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung der Zielgröße <sup>a</sup>	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	Progressionsfreies Überleben, I / K [95 %-KI]				
			I / K	I / K (Spanne)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)
HOVON 24	I: Zeit ab Transplantation bis Progression, Rezidiv oder Tod  K: Zeit ab Randomisierung bis Progression, Rezidiv oder Tod	38 (25-61) / 92 (17-129) <sup>b</sup>	18 / 24	75 <sup>c</sup> / 75	50 <sup>c</sup> / 49	48 <sup>c</sup> / 30	–
S9321	Zeit von Registrierung bis Tod jeder Ursache oder Progression der Erkrankung oder Rezidiv	≤ 3 <sup>d</sup> / 76	≤ 3 <sup>d</sup> / 20	–	–	–	22 / 14 [9; 20]

a: Die einzelnen Komponenten der Zielgrößen wurden in keiner der Studien näher definiert.  
b: Interventionsgruppe zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung, Kontrollgruppe insgesamt (2 Kontrollgruppen, nicht getrennt nach Behandlungsarmen) zum Zeitpunkt der Endauswertung  
c: Die Daten zum progressionsfreien Überleben wurden für die Transplantationsgruppe nur getrennt nach kompletter bzw. partieller oder keiner Remission berichtet, sodass es sich hierbei um eine grobe Abschätzung handelt.  
d: aus Abbildung der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“  
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Kontrolle (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen bzw. wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen; ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.

### 5.5.3.3 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

Beide Studien lieferten Angaben zur therapiebezogenen Mortalität (siehe Tabelle 31). Diese zeigten eine erheblich höhere Rate in der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation (HOVON 24: 34 % versus 4 % (p-Wert < 0,001, eigene Berechnung); S9321: 39 % versus 0,4 % (p-Wert < 0,001, eigene Berechnung), keine Angaben zum p-Wert), die bei S9321 zum vorzeitigen Abbruch des betreffenden Studienarms führte.

Aufgrund der fraglichen Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.5.2) war es nicht sinnvoll, die Ergebnisse der Studien zur TRM in einer Metaanalyse zusammenzufassen.

Die Anzahl an Ereignissen ohne Berücksichtigung von Zensierungen lässt zwar nur eine grobe Abschätzung zu, dennoch deuten die Größenordnungen der gefundenen Gruppenunterschiede darauf hin, dass diese sehr wahrscheinlich nicht allein durch Bias zu erklären sind, insbesondere dann nicht, wenn für wesentliche verzerrende Faktoren unterstellt wird, dass ohne deren Einfluss die Unterschiede noch größer ausgefallen wären. Vor dem Hintergrund der relevanten Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation bzgl. des Gesamtüberlebens erschien es gerechtfertigt, die Gruppenunterschiede bei der therapiebezogenen Mortalität als Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie zu deuten.

Tabelle 31: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Anzahl aller therapiebezogenen Todesfälle <sup>a</sup> N (%) I / K (p-Wert)
HOVON 24	–	18 (34) / 6 (4) (<0,001) <sup>b</sup>
S9321	–	14 (39) / 1 (0,4) (<0,001) <sup>b</sup>

a: inklusive der transplantationsbezogenen Todesfälle  
b: eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [83])  
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Vergleichsintervention (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Transplantation)  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

### 5.5.3.4 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Ohne Angaben zur statistischen Signifikanz zeigte sich in beiden Studien eine erheblich höhere Rate an Infektionen in der Gruppe der Strategie mit Stammzelltransplantation (siehe Tabelle 32 und Tabelle 33). Für diese wie auch für alle anderen Zielgrößen wurde unterstellt, dass die systematische Verzerrung (auf Studienebene) durch das Alter und / oder den WHO-Performance-Status der Patienten eher zu einer Verstärkung der beobachteten Effekte führen müsste als zu einer Verminderung. Dies zusammen mit der Höhe der gefundenen Gruppenunterschiede wurde als Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen

Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bzgl. Infektionen gewertet.

In der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation trat zusätzlich die transplantations-spezifische GVHD auf. Diese betraf bei HOVON 24 insgesamt 11 % (GVHD III–IV) der Patienten unmittelbar nach der myeloablativen Therapie (akut) und 25 % der Patienten im weiteren Verlauf (chronisch extensiv)). Bei S9321 wurden hierzu nur die tödlich verlaufenden Reaktionen berichtet, die mit 6 % angegeben wurden. Für die Zielgröße GVHD (Grad III–IV) kann festgehalten werden, dass diese im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann und somit für sich genommen immer einen Schaden darstellt. Diese Ergebnisse wurden daher als ein Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation gewertet.

Tabelle 32: Infektionen

Studie	Anzahl Infektionen (%)	
	I / K (p-Wert)	
HOVON 24	Grad 2-4: 43 (78 <sup>a</sup> ) / Grad 3-4: 26 (6 <sup>b</sup> )	
S9321	8 (22 <sup>c</sup> ) / 0 (0 <sup>c</sup> ) (< 0,001 <sup>d</sup> )	

a: Grad 2–4 WHO Infektionen, davon 28 % (5 Fälle) mit tödlichem Verlauf (aus der Publikation von Lokhorst 2003: Zwischenauswertung der ersten 379 Patienten)

b: Grad 3–4 WHO Infektionen (aus der Publikation von Segeren 2003: Zwischenauswertung der ersten 379 Patienten)

c: tödlich verlaufende Infektionen

d: eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [99])

I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Kontrolle (nicht myeloablativ Chemotherapie ohne Transplantation)

Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Tabelle 33: Akute / chronische GVHD

Studie	Akute GVHD	Chronische GVHD
	N (%)	N (%)
HOVON 24	Grad III–IV: 6 (11)  insgesamt (Grad I bis IV): 44 (83)	limitiert: 6 (11) extensiv: 14 (25)  insgesamt: 20 (44) <sup>a</sup>
S9321	tödlich: 2 (6)	–

a: Von 56 Patienten der Interventionsgruppe konnten nur 45 bzgl. chronischer GVHD ausgewertet werden.  
–: nicht genannt; GVHD (Spender-gegen-Wirt-Reaktion)

### **5.5.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte**

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine vergleichenden Informationen.

### **5.5.3.6 Therapieansprechen**

Zum Therapieansprechen fanden sich vergleichende Angaben nur bei HOVON 24 bezüglich einer kompletten Remission (CR). Diese unterschied sich leicht zwischen den Gruppen (19 % Allo versus 13 % CTX, keine Angabe eines p-Werts). Bewertungsbasis waren die EBMT-Kriterien von 1998 [16]).

Die Ergebnisse zum Therapieansprechen wurden ergänzend dargestellt, flossen aber nicht in die Nutzenbewertung ein.

### **5.5.4 Subgruppen- und multivariate Analysen**

Keine der beiden Studien berichtete Subgruppenanalysen bzw. multivariate Analysen, welche die Interaktion mit der Behandlung einbezogen hätten.

### **5.5.5 Zusammenfassung**

Einen Überblick über die Studienlage, das Verzerrungspotenzial und die qualitativen Ergebnisse zu den untersuchten Zielgrößen gibt Tabelle 34.

#### *Studienlage*

Aus 2 Studien (HOVON 24, S9321) konnten Informationen zum Vergleich einer allogenen Stammzelltransplantation mit einer nicht myeloablativen Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation gewonnen werden. Bei beiden Studien handelte es sich jeweils um 3-armige, teilweise randomisierte Multicenter-Studien. Der für diesen Abschnitt relevante Vergleich war in beiden Studien nicht randomisiert. Die Zuteilung zur Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation erfolgte mehr oder weniger stringent (siehe Abschnitt 5.5.2) auf Basis der Spenderverfügbarkeit. Insgesamt wurden in beiden Studien 502 Patienten eingeschlossen und 492 Patienten davon ausgewertet. Keine der Studien war direkt auf die in diesem Berichtsabschnitt adressierte Fragestellung ausgerichtet. Eine Analyse des hier interessierenden Vergleichs wurde daher von den Studienautoren nicht vorgenommen.

Bei beiden Studien muss bei der Interpretation der Ereignisraten berücksichtigt werden, dass diese nicht für die Behandlungsstrategie an sich gelten, sondern erst ab dem Zeitpunkt nach der für die jeweils beiden Gruppen gleichen Induktionstherapie. Ereignisse vor diesem Zeitpunkt (z. B. Todesfälle, Rückfälle, fehlende Response) führten zum Ausschluss der entsprechenden Patienten und diese wurden folglich nicht in der Auswertung berücksichtigt.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial wurde für beide Studien sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft. Erschwerend kam hinzu, dass die unterschiedlichen Einschlusskriterien für jede Behandlungsgruppe die Interpretation der Ergebnisse auf der

Basis der zur Verfügung stehenden Angaben aus den Studienpublikationen behinderten. Folglich war eine Ableitung von Belegen oder Hinweisen nicht möglich. Ebenso wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet. Für wesentliche Aspekte des Verzerrungspotenzials wurde eine Verzerrung zugunsten der Interventionsbehandlung unterstellt (die Einschlusskriterien für Alter und / oder WHO-Performance-Status begünstigten in beiden Studien die allogene Stammzelltransplantation).

#### *Gesamtüberleben*

Die mit der Methode von Parmar et al. [98] geschätzten Hazard Ratios ergaben für beide Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation (jeweils Allo versus CTX, HOVON 24: HR = 2,53, 95 %-KI [1,68; 3,83]; S9321: HR = 6,36, 95 %-KI [3,33; 12,14]). Ein Hinweis auf oder ein Beleg für einen Zusatznutzen war designbedingt (s. o.) aus diesen Ergebnissen nicht abzuleiten. Die Ergebnisse können allerdings als ein Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie gewertet werden.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben zeigte gemessen als mediane progressionsfreie Überlebenszeit eine numerische Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation, wobei die statistische Signifikanz dieses Effekts unklar blieb. Langfristig schien sich der zu einem frühen Zeitpunkt ersichtliche Vorteil zu relativieren, wobei die auch statistische Signifikanz dieses Langzeiteffekts in beiden Studien nicht beurteilt werden konnte. Insgesamt konnte aus den vorliegenden Daten weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Beide Studien zeigten zur therapiebezogenen Mortalität eine höhere Rate in der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation (HOVON 24: 34 % versus 4 %, S9321: 39 % versus 0,4 % (p-Wert in beiden Studien < 0,001, eigene Berechnung). An weiteren unerwünschten Ereignissen wurde in S9321 für beide Gruppen nur die Rate an Infektionen berichtet. Diese zeigte sich für die allogene Stammzelltransplantation als numerisch deutlich erhöht. Bezüglich der Rate an Infektionen lieferten die Ergebnisse einen Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit.

Hinzu kommt spezifisch für die allogene Stammzelltransplantation die akute und chronische Spender-gegen-Wirt-Reaktion, die bei HOVON 24 insgesamt 11 % (akute GVHD Grad III–IV) und 25 % betrug (chronische extensive GVHD), sowie bei S9321 eine in 2 Fällen (6 %) tödlich verlaufende akute GVHD. Insgesamt wurden die gefundenen Ergebnisse zur Zielgröße GVHD vor dem Hintergrund des spezifischen Effekts, der ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann, als ein Beleg für einen Schaden gedeutet.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* und zu *psychosozialen Aspekten* fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

Tabelle 34: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation)

Studie	Studien- design	Verzerrungs- potenzial <sup>a</sup>	Gesamt- überleben	PFS	TRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse		HRQoL
						GVHD	Infektionen	
HOVON 24	CCT	hoch	↓	↘ <sup>b</sup>	↘	↘	↘	–
S9321	CCT	hoch	↓	↘ <sup>b</sup>	↘	↘	↘	–
Gesamtaussage			↘	↔	↘	↘↘	↘	–

Studienaussage:  
 ↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)  
 ↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz

Gesamtaussage:  
 ↔: kein Hinweis auf einen Unterschied  
 ↗↗ (↘↘): Beleg für einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention  
 ↗↗↗ (↘↘↘): Anhaltspunkt für eine relevante Überlegenheit (Unterlegenheit) bezüglich der Intervention

a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich  
 b: bzgl. medianer Überlebenszeit  
 –: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

## **5.6 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation**

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den im Abschnitt 4.1 festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

## **5.7 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation**

### **5.7.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Aus dem Studienpool der eingeschlossenen Studien wurden betreffs der Fragestellung allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender (Allo) versus autologe Stammzelltransplantation (Auto) 7 nicht randomisierte kontrollierte Studien mit zumindest prospektiven Anteilen im Studiendesign (CCT) identifiziert (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, HOVON 24, Lokhorst 1999, Reynolds 2001, S9321). Weitere Studien mit einem ausschließlich retrospektiven Design, wie beispielsweise Registerstudien, wurden für diesen Vergleich nicht herangezogen.

Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien vermittelt die Tabelle 35. Bei den 7 Studien handelte es sich um prospektive Studien (HOVON 24, S9321) oder Studien, für die zumindest *prospektive Anteile* angenommen werden konnten (siehe auch Methodenabschnitt 4.1.4). Beispielsweise war nicht beschrieben, ob der ausgewertete und publizierte Vergleich prospektiv festgelegt wurde. Hinweise auf eine Fallzahlplanung oder eine Studienhypothese, die eine Prospektivität impliziert hätten, wurden in keiner der Studien *mit prospektiven Anteilen* genannt. Den Publikationen war oft nur zu entnehmen, dass definierte Therapieprotokolle verwendet wurden. Die Patientenzahl war in allen Studien in den Allo-Gruppen deutlich niedriger und reichte von 11 bis 66 in der Allo-Gruppe und von 26 bis 261 in der Auto-Gruppe. Die Studien wurden in einem Zeitfenster zwischen den Jahren 1987 und 2003 durchgeführt, davon 2 (Lokhorst 1999, HOVON 24) in den Niederlanden / Belgien und 5 (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Reynolds 2001, S9321) in den USA. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 15,6 und 92 Monaten zwischen den Studien unabhängig von der Behandlungsgruppe. Das Gesamtüberleben, das ereignisfreie und das progressionsfreie Überleben, die GVHD und das Therapieansprechen waren jeweils als Endpunkt in allen Studien geplant. Die therapiebezogene Mortalität wurde in 6 Studien angegeben.

#### *Alyea 2003*

Diese Studie verglich 228 Patienten, die in einem amerikanischen Zentrum während der Jahre 1990 bis 2000 allogene oder autologe transplantiert wurden. Ob diese Patienten alle transplantierten Patienten dieses Zeitraums oder eine Auswahl darstellten, blieb unklar. Dabei erhielten alle allogene transplantierten Patienten T-Zell-depletiertes Knochenmark mit dem Ziel, die transplantationsbezogenen Komplikationen zu reduzieren. Die Gruppe der allogene

transplantierten Patienten enthielt auch solche, die eine Donorlymphozyteninfusion erhielten (prophylaktisch oder im Falle eines Rezidivs).

#### *Anderson 1993*

Die Studie aus den Jahren 1987 bis 1992 berichtete die Ergebnisse von 40 Patienten eines Zentrums (USA), die entweder mit einem mit anti-T-Zell-monoklonalem Antikörper (allogen) oder mit einem mit anti-Tumorzell-monoklonalem Antikörper (autolog) vorbehandelten Knochenmark transplantiert worden waren. Auch in dieser Studie blieb die Selektion der Patienten unklar. Alle Patienten waren bereits vorbehandelt.

#### *Arora 2005*

In den Jahren 1993 bis 2003 wurden 87 konsekutive (teilweise vorbehandelte Patienten) eines niederländischen Zentrums entweder allogen oder autolog transplantiert. Beide Gruppen erhielten als Transplantat alle gesammelten Blutstammzellen ohne weitere Zellselektionen.

#### *HOVON 24*

Eine kurze Beschreibung der Studie findet sich im Abschnitt 5.5.

#### *Lokhorst 1999*

Ziel dieser niederländischen Phase-II-Studie war, die Machbarkeit einer Induktionstherapie mit VAD-Schema in Kombination mit intermediär dosiertem Melphalan und einer entweder allogenen oder autologen Stammzelltransplantation zu untersuchen. Die 77 Patienten waren nicht vorbehandelt und wurden im Zeitraum zwischen 1991 und 1995 transplantiert. Dabei handelte es sich um selektionierte Patientengruppen: Den allogenen Patienten wurden bezüglich verschiedener prognostischer Faktoren passende Patienten (Matching) mit autologer Transplantation gegenübergestellt.

#### *Reynolds 2001*

Diese monozentrische amerikanische Studie aus den Jahren 1994 bis 1999 verglich die allogene und autologe Stammzelltransplantation von 56 vorbehandelten Patienten. Dabei stammten die transplantierten Patienten aus 2 unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen (überlappenden) Beobachtungszeiträumen, aber gleichen Therapieprotokollen hinsichtlich der Konditionierungstherapie. Die allogen transplantierten Patienten stammten aus den Jahren 1994 bis 1999 und die autolog transplantierten Patienten aus den Jahren 1997 bis 1999. Dieses Design sollte den Vergleich der beiden Transplantationsstrategien unter Verwendung der gleichen Konditionierungsprotokolle ermöglichen. Auch in dieser Studie war die Patientenselektion unklar beschrieben.

#### *S9321*

Eine kurze Beschreibung der Studie findet sich im Abschnitt 5.5.

### **5.7.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Eine Übersicht wesentlicher Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 35 und Tabelle 36. Die Patienten waren in 4 Studien (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Reynolds 2001) vorbehandelt, wogegen in 3 Studien (HOVON 24, Lokhorst 1999, S9321) über nicht vorbehandelte Patienten berichtet wurde. Das mediane Alter lag zwischen 43 und 56 Jahren mit einer Spannbreite von 30 bis 71 Jahren. In allen Studien waren die Patienten der Allo-Gruppe im Median deutlich jünger als in der Vergleichsgruppe. Es handelte sich überwiegend um Männer, die in 6 Studien 57 % bis 74 % der Patienten ausmachten und tendenziell häufiger in der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation zu finden waren. In 1 Studie wurden keine nach Behandlungsgruppen getrennten Angaben zum Geschlecht berichtet (Lokhorst 1999). 2 Studien machten Angaben zum Knochenmarkbefall. Das Durie-Salmon-Stadium wurde in 4 Studien für beide Gruppen genannt, in einer weiteren Studie wurde dieses Kriterium lediglich für die autologe Transplantationsgruppe angegeben. Soweit Angaben vorhanden waren, befand sich der überwiegende Teil der Patienten im Durie-Salmon-Stadium III.

Eine Übersicht der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien vermittelt die Tabelle 37. Soweit Angaben in den Publikationen vorlagen, lag die Altersbeschränkung für die allogene Stammzelltransplantation unter der für die autologe Stammzelltransplantation. In 2 Studien (Arora 2005, HOVON 24) wurden für die Interventions- und Kontrollgruppe jeweils unterschiedliche Komorbiditäten zugelassen.

### **5.7.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten**

Die wesentlichen Therapiekomponenten werden in Tabelle 38 aufgelistet.

Soweit beschrieben, wurden als Konditionierungstherapie in 5 Studien Cyclophosphamid in unterschiedlichen Kombinationen mit Busulfan, Melphalan und einer Ganzkörperbestrahlung eingesetzt. Die Induktionstherapie wurde nur in 3 Studien für beide Behandlungsgruppen beschrieben. Ebenso fanden sich nur in 4 Studien Informationen zu einer Erhaltungstherapie, die, soweit beschrieben, mit Interferon- $\alpha$  durchgeführt wurde. Die Protokolle und Dosierungen unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 35: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobach-	Relevante Zielgrößen
				tungsdauer Monate (Spanne)	
Alyea 2003	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile (monozentrisch)	USA 1990–2000	Allo: 37,2 Auto: 25,2	OS, PFS, TRM, GVHD, Therapieansprechen
Anderson 1993	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile (monozentrisch)	USA 1987–1992	Allo: 24 Auto: 24	OS, FFS, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
Arora 2005	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile, konsekutiver Patienteneinschluss (monozentrisch)	USA 1993–2003	Allo: 43 (10-81) Auto: 24 (9–99)	<u>OS, PFS</u> , TRM, NRM; akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
HOVON 24	nicht vorbehandelte Patienten	CCT, prospektiv (46 Zentren)	Niederlande, Belgien 1995–2000	Allo: 38 (25-61) Auto: 92 (17-129) <sup>a</sup>	OS, <u>EFS</u> , PFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
Lokhorst 1999	nicht vorbehandelte Patienten	CCT, prospektiv (multizentrisch, Anzahl Zentren n. g.)	Niederlande 1991–1995	44	OS, EFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
Reynolds 2001	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile (monozentrisch)	USA 1994–1999	Allo: 27,7 (0,4-68,5) Auto: 15,6 (0,5–29,8)	OS, PFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
S9321 <sup>b</sup>	nicht vorbehandelte Patienten	CCT, prospektiv (multizentrisch, Anzahl Zentren n. g.)	USA 1994–1997	76	<u>OS</u> , EFS, PFS, TRM, akute GVHD, Therapieansprechen
a: nicht getrennt nach Behandlungsarmen (autologe Stammzelltransplantation vs. myeloablative Chemotherapie) berichtet.					
b: Abbruch des Allo-Arms nach Einschluss von 36 Patienten wegen exzessiver behandlungsbezogener Mortalität im ersten Jahr von 53 %					
CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; EFS: ereignisfreies Überleben; FFS: Überleben ohne Therapieversagen; GVHD: Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung; n. g.: nicht genannt; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität					

Tabelle 36: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten		Medianes Alter	Geschlecht	Mittleres $\beta_2$ - Mikroglobulin	Knochen- markbefall	Durie-Salmon- Stadium	Erkrankungs- status nach Induktion
	Gruppe	N	Jahre (Spannweite)	% w / m	mg/l (Spannweite)	%	%, Stadium I / II / III	Response %
Alyea 2003	Allo: ? / 66	66	45 (32–55)	38 / 62	Median 1,8 (1–4)	–	14 / 26 / 53	–
	Auto: ? / 162	162	50 (30–69)	39 / 61	Median 2,1 (1–6)	–	17 / 19 / 62	–
Anderson 1993	Allo: ? / 14	14	43 (37–52)	31 / 69	–	–	15 / 23 / 62	–
	Auto: ? / 26	26	47 (35–59)	38 / 62	–	–	8 / 15 / 73	–
Arora 2005	Allo: 17 / 17	17	45,3 (35,4–55,5)	35 / 65	3,3 (0,2–15,4)	35 / 65 <sup>a</sup>	0 / 47 / 53	PR + CR: 53
	Auto: 70 / 70	70	51,2 (30,4–65,3)	40 / 60	3,3 (0,8–14,3)	27 / 73 <sup>a</sup>	6 / 23 / 71	PR + CR: 53
HOVON 24	Allo: 56 / 53 <sup>b</sup>	53	48 (31–56)	32 / 68	40 % 0–3 mg/l, 43 %: > 3 mg/l, 17 %: unbekannt	64 / 36 <sup>c</sup>	0 / 15 / 85	PR: 75 / CR: 11
	Auto: 155 / 155	155	56 (32–65)	37 / 63	Median 3,0 (0,1–14,1)	–	0 / 25 / 75	–
Lokhorst 1999	Allo: ? / 11 <sup>d</sup>	11	43 (37–51)	48 / 52 <sup>e</sup>	–	–	–	PR: 75 / CR: 10
	Auto: ? / 49 <sup>d</sup>	49	53 (41–63)	–	–	–	–	–
Reynolds 2001	Allo: (80) 23 / 21 <sup>f</sup>	23	48 (29–56)	33 / 67	–	–	–	PR: 52 / CR: 29
	Auto: (63) 36 / 35 <sup>f</sup>	36	55 (42–68)	26 / 74	–	–	–	PR: 63 / CR: 26
S9321	Allo: 42 / 36	36	47 (31–55)	32 / 68	–	–	–	PR <sup>g</sup> : 86 / CR: 17
	Auto: 264 / 261	261	54,6 (30,9–70,6)	43 / 57	29 %: $\geq$ 6 mg/l	–	I+II: 43 / III: 57	PR: 93 / CR: 17
<p>a: <math>\leq</math> 30 / <math>&gt;</math> 30 % Zellen der Knochenmarkplasmozytose  b: 2 x Ausschluss wegen fehlender T-Zell-Depletion, 1 x Ausschluss wegen Zwillingspende  c: <math>\leq</math> 50 / <math>&gt;</math> 50 % Zellen der Knochenmarkplasmozytose  d: Von 77 eingeschlossenen Patienten erhielten 16 keine Transplantation (unklare Verteilung auf die Behandlungsgruppen), 1 autologe Stammzelltransplantation.  e: Prozentzahlen beziehen sich auf die 77 eingeschlossenen Patienten.  f: In den verglichenen Studien wurden ursprünglich 80 (allogen, davon 23 mit TBI + Busulfan + Cyclophosphamid) und 63 (autolog, davon 35 mit TBI + Busulfan + Cyclophosphamid) Patienten eingeschlossen. Die Auswahl der 21 und 35 Patienten wird mit der Vergleichbarkeit der Konsolidierungsprotokolle begründet.  g: In dieser Studie war PR als mindestens partielle Remission (PR) definiert, sodass sich die Zahlen hier zu mehr als 100 % addieren.  –: nicht genannt; ?: unklar; Allo: allogene Stammzelltransplantation; Auto: autologe Stammzelltransplantation; w / m: weiblich / männlich  Anmerkung: Prozentuale Aufschlüsselungen ergeben aufgrund von Rundungsfehlern oder unvollständigen Daten eventuell nicht summatorische 100 %.</p>								

Tabelle 37: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alyea 2003	<u>Allo:</u> Verfügbarkeit eines kompatiblen Geschwisterspenders	–
Anderson 1993	<u>Auto und Allo:</u> „minimal tumor burden“ nach Chemotherapie (< 10 % Tumorzellen im Knochenmark unabhängig von Paraprotein im Serum), keine Komorbiditäten das Herz, die Nieren, die Lungen oder die Leber betreffend, Karnofski-Index > 80 % <u>Auto zusätzlich:</u> < 60 Jahre ohne histokompatiblen Geschwisterspender <u>Allo zusätzlich:</u> < 55 Jahre mit histokompatiblen Geschwisterspender	–
Arora 2005	<u>Auto und Allo:</u> histologisch gesichertes Multiples Myelom Stadium II / III, „responsive or nonresponsive disease“ nach initialer Therapie, Chemosensitivität (definiert als objektives Ansprechen der „Salvage chemotherapy“) bei Patienten mit Rezidiv / Rückfall <u>Auto zusätzlich:</u> < 70 Jahre ohne verwandten Spender <u>Allo zusätzlich:</u> ≤ 55 Jahre, Karnofsky-Index > 80 %, Hochrisiko-Erkrankung oder schlechte Stammzellmobilisation oder schlechtes Ansprechen auf initiale Chemotherapie, befriedigende Organfunktion, HLA-kompatible Geschwister	–
HOVON 24	<u>Auto und Allo:</u> Alter 18–65 Jahre, unbehandeltes Multiples Myelom Stadium II oder III <u>Allo zusätzlich:</u> ≤ 55 Jahre, HLA-kompatibler Spender, WHO-Performance-Status 0 bis 2, Serum-Kreatinin ≤ 177 µmol/l (Patienten mit therapierefraktärer Induktionsbehandlung wurden zugelassen)	<u>Auto:</u> WHO-Performance-Status > 3, schwere kardiale, pulmonale, neurologische oder andere Organdysfunktion nach WHO > 2, Bilirubin ≥ 2,5 x oberer Normbereich, vorherige oder gleichzeitige maligne Erkrankung (außer nicht melanomatöser Hautkrebs oder Zervixkarzinom Stadium 0), vorherige ausgedehnte Bestrahlung des Rückenmarks oder des Gehirns <u>Allo:</u> WHO-Performance-Status 3 oder 4 nach VAD, schwere kardiale oder pulmonale Erkrankung, nicht ausreichende Leberfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Lokhorst 1999	<u>Auto und Allo:</u> Multiples Myelom, nicht vorbehandelte Patienten, Durie-Salmon-Stadium II / III <u>Allo zusätzlich:</u> ≤ 56 Jahre und HLA-kompatible Geschwisterspender	WHO-Performance-Status 3 und 4, schwere Organdysfunktion
Reynolds 2001	<u>Auto und Allo:</u> Multiples Myelom Durie-Salmon-Stadium II oder III, zuvor ≥ 1 Chemotherapie-Regime, Bilirubin ≤ 2,0 mg/dl, FEV <sub>1</sub> ≥ 65 %, Kreatinin ≤ 141 µmol/l, linksventrikuläre Ejektionsfraktion > 45 %, SWOG- Performance-Status 0–2 <u>Auto zusätzlich:</u> ≤ 70 Jahre <u>Allo zusätzlich:</u> ≤ 60 Jahre und verwandter HLA-matched oder 1 Antigen-mismatched Spender verfügbar	–
S9321	<u>Auto und Allo:</u> nicht vorbehandeltes Multiples Myelom, Zubrod- Performance-Status 0–2 sowie 3–4 bei myelombezogener Knochenkrankung, systolische Ejektionsfraktion + CO <sub>2</sub> -Diffusionskapazität je ≥ 50 %, Finanzausage für Stammzelltransplantation <u>Auto zusätzlich:</u> ≤ 70 Jahre <u>Allo zusätzlich:</u> ≤ 55 Jahre	<u>Auto und Allo:</u> vorherige maligne Erkrankung (außer Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ), falls die Patienten nicht 5 Jahre krankheitsfrei waren <u>nur Auto:</u> fehlende Zusage für Kostenübernahme bzgl. Stammzelltransplantation für die Stammzellgewinnung ungeeigneter venöser Zugang
FEV: Forcierte expiratorische Ventilation; HLA: Humanes Leukozytenantigen; SWOG: Southwest Oncology Group; SZT: Stammzelltransplantation; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Tabelle 38: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktionstherapie		Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto
Alyea 2003	–	–	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1400 cGy <u>oder</u> Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1400 cGy <u>oder</u> Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg <u>oder</u> Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> + TBI 1200–1400 cGy	–	–
Anderson 1993	–	–	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1400 cGy <u>oder</u> Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI T-Zell-Depletion	Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> + TBI 1200 cGy <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1200–1400 cGy	IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$
Arora 2005	–	Cyclophosphamid 8 g/m <sup>2</sup> + Mitoxantron 32 mg/m <sup>2</sup> + Dexamethason 80 mg/m <sup>2</sup>	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1320 cGy	Cyclophosphamid 150 mg/kg + TBI 990 cGy <u>oder</u> Cyclophosphamid 6 g/m <sup>2</sup> + Carmustin 300 mg/m <sup>2</sup> + Etoposid 450 mg/m <sup>2</sup>	–	–
HOVON 24	VAD 3–7 Zyklen, <u>oder</u> VAD 3–4 Zyklen + Melphalan 70 mg/m <sup>2</sup> <u>oder</u> + Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	VAD: 3–4 Zyklen + Melphalan 70 mg/m <sup>2</sup> <u>oder</u> + Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Idarubicin 50 mg/m <sup>2</sup> + TBI <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Busulfan 16 mg/kg	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9 Gy	–	IFN- $\alpha$ 3 x 10 <sup>6</sup> IU
Lokhorst 1999	2 x VAD Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	siehe Allo	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 12 Gy	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9 Gy	keine	IFN- $\alpha$ 3 x 10 <sup>6</sup> IU <sup>a</sup>
Reynolds 2001	–	–	Busulfan 9,6 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9 Gy	siehe Allo	–	–
S9321	VAD: 2–4 Zyklen	siehe Allo	Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> + TBI 12 Gy	siehe Allo	–	IFN- $\alpha$ 3 x 10 <sup>6</sup> IU/m <sup>2</sup>

a: nur WHO-Performance-Status 0–2 + normalem Blutbild  $\geq$  3 Monate nach peripherer Stammzelltransplantation  
–: nicht genannt; Allo: allogene Stammzelltransplantation; Auto: autologe Stammzelltransplantation; BCNU: Carmustine [bis-chlorethyl-nitrosurea]); (c)Gy: (hundertstel) Gray; (f)TBI: (fraktionierte) gesamte Körperbestrahlung; IFN: Interferon; IU: Internationale Einheiten; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason; VP-16: Etoposid; WHO: Weltgesundheitsorganisation

### 5.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Eine Übersicht zur Studien- und Publikationsqualität vermittelt die Tabelle 39.

Von den 7 Studien dieses Abschnitts wurde das Verzerrungspotenzial (auf Studienebene) von 2 Studien als niedrig eingestuft (Alyea 2003, Reynolds 2001) und von 5 Studien als hoch.

Keine Studie wurden den Anforderungen an eine sog. *genetische Randomisierung* gerecht: In 6 von 7 Studien wurden für die allogene Stammzelltransplantation und die autologe Stammzelltransplantation unterschiedliche Altersgrenzen als Einschlusskriterien verwendet (1 Studie machte hierzu keine Angaben). Zusätzlich blieb unklar, ob alle infrage kommenden Verwandten auch HLA-typisiert wurden. Eine weitere Verzerrung in diesem Zusammenhang war durch die in allen Studien berücksichtigte Patientenpräferenz möglich. Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. eine entsprechende Berücksichtigung von Ungleichheiten in der Auswertung war nur bei 2 Studien gegeben (Alyea 2003, Reynolds 2001). In allen Studien fanden sich Strukturungleichheiten bezgl. des Patientenalters, die in allen Studien außer bei Alyea 2003 durch unterschiedliche Einschlusskriterien bedingt waren (bei Alyea 2003 wurden keine detaillierten Angaben zu den Einschlusskriterien gemacht). Ähnliches galt auch für einen Teil der Studien hinsichtlich der Komorbiditäten, die bei 2 Studien für beide Gruppen unterschiedlich definiert waren (Arora 2005, HOVON 24). Diese designbedingte Besonderheit führte zu schwer interpretierbaren Vergleichen: Einem unklaren Anteil der Patienten mit einem Alter über der Einschlussgrenze für die allogene Stammzelltransplantation stand diese Behandlungsoption gar nicht zur Verfügung (siehe auch Abschnitt 5.5.2). Für beide Merkmale war zu vermuten, dass die systematische Verzerrung (auf Studienebene) durch das Alter und / oder die Komorbiditäten der Patienten eher zu einer Begünstigung der Allo-Gruppe führen müsste als zu einer Benachteiligung.

Die Gleichheit der Beobachtungszeit ist bei 5 Studien (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001) schwierig einzuschätzen (siehe Tabelle 41), da die Überlebenszeit ab Transplantation bzw. ab Therapiebeginn gemessen wurde. Eine verzögerte Transplantation z. B. in der Gruppe der allogenen stammzelltransplantierten Patienten kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da während dieser Zeit verstorbene Patienten nicht in die Auswertung eingehen. Allerdings wurde dieses Verzerrungspotenzial im Falle der Verwandtenspende als eher gering eingestuft.

Bei Reynolds 2001 wurden 2 Behandlungsgruppen aus 2 unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen (überlappenden) Beobachtungszeiträumen miteinander verglichen. Dabei blieb bzgl. des Aspekts der ergebnisunabhängigen Berichterstattung unklar, wie die Auswahl der Zeiträume bzw. der beiden zu vergleichenden Studien zustande kam. Den gleichen Aspekt betreffend, fehlte bei der Studie HOVON 24 eine abschließende Auswertung für die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation.

Auf der Ebene der einzelnen Endpunkte zeigten schließlich alle für den Bericht relevanten Endpunkte in allen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial. Das lag im Wesentlichen an der

oft nicht möglichen Einschätzung der Anwendung des ITT-Prinzips bzw. an einer ergebnisabhängigen Berichterstattung der jeweiligen Endpunkte (siehe Tabelle 39). In einigen Fällen wurden nicht alle im Methodenteil der Publikation spezifizierten Endpunkte analysiert, sodass nicht nachvollzogen werden konnte, nach welchen Kriterien die berichteten Ergebnisse ausgewählt wurden. In 2 Studien (HOVON 24, S9321) wurden für beide Behandlungsgruppen jeweils die Ergebnisse für unterschiedliche Endpunkte berichtet (HOVON 24: PFS nur für die allogene Stammzelltransplantation, S9321: nur Gesamtüberleben, nicht PFS).

Auf eine verblindete Endpunkterhebung wurde in keiner Studie hingewiesen. Für die kombinierten Zielgrößen (EFS, PFS) kann ein Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Gene- tische Randomi- sierung	Vergleich- barkeit der Gruppen	Verblin- dung	Ergebnisun- abhängige Bericht- erstattung	Kein sonstiges VZP	Ins- gesamt	Endpunkt	Verblin- dung	ITT	Ergebnisun- abhängige Bericht- erstattung	Kein sonstiges VZP	Ins- gesamt
Alyea 2003	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	nein	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch
Anderso n 1993	nein <sup>a</sup>	nein <sup>g</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch
Arora 2005	nein <sup>a</sup>	nein <sup>h</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch
HOVON 24	nein <sup>a</sup>	nein <sup>j</sup>	unklar <sup>c</sup>	nein <sup>k</sup>	nein <sup>l</sup>	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	unklar <sup>m</sup>	ja	hoch
Lokhorst 1999	nein <sup>a</sup>	nein <sup>n</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	nein <sup>o</sup>	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							EFS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch
Reynolds 2001	nein <sup>a</sup>	nein <sup>p</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung)

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Gene- tische Randomi- sierung	Vergleich- barkeit der Gruppen	Verblin- dung	Ergebnisun- abhängige Bericht- erstattung	Kein sonstiges VZP	Ins- gesamt	Endpunkt	Verblin- dung	ITT	Ergebnisun- abhängige Bericht- erstattung	Kein sonstiges VZP	Ins- gesamt
S9321	nein <sup>a</sup>	nein <sup>r</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	nein <sup>l</sup>	hoch	OS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	unklar <sup>m</sup>	ja	hoch
							UE	unklar <sup>d</sup>	unklar <sup>i</sup>	unklar <sup>m</sup>	ja	hoch
<b>Studienebene</b>												
<u>Genetische Randomisierung</u> : adäquate Erzeugung der Gruppen												
<u>Vergleichbarkeit der Gruppen (non-RCT)</u> : Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren												
<u>Verblindung</u> : Verblindung von Patienten und Behandlern												
<u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</u> : Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte												
<u>Kein sonstiges VZP</u> : Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen												
<b>Endpunktebene</b>												
<u>Verblindung</u> : Verblindung der Endpunkterheber												
<u>ITT</u> : Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips												
<u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</u> : Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine												
<u>Kein sonstiges VZP</u> : Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen												

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung)

<p>a: Für allogene und autologe Stammzelltransplantation wurden unterschiedliche Einschlusskriterien für das Alter verwendet.</p> <p>b: Die Altersbereiche der Gruppen zeigten einen erheblichen Nichtüberlappungsbereich, für den nicht adjustiert werden konnte.</p> <p>c: keine Angaben zur Verblindung der Behandler / Patienten</p> <p>d: keine Angaben zur verblindeten Endpunkterhebung</p> <p>e: Es ist unklar, wie viele der Patienten eingeschlossen wurden.</p> <p>f: Es ist unklar, welche Endpunkte vorab festgelegt wurden.</p> <p>g: Medianer Altersunterschied zwischen den Gruppen (43 vs. 47 Jahre) und unterschiedliche Vorbehandlungen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>h: medianer Altersunterschied zwischen den Gruppen (45 vs. 51 Jahre), inadäquate statistische Analyse: Cox-Modell ohne Effektdadjustierung nur für Prädiktoren-Findung</p> <p>i: Es wurde nicht berichtet, wie viele der Patienten, denen eine allogene Transplantation angeboten wurde, diese auch wahrgenommen haben.</p> <p>j: Medianer Altersunterschied zwischen den Gruppen (48 vs. 56 Jahre) wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>k: Für die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten liegen nur die Ergebnisse der Zwischenauswertung der ersten insgesamt 379 Patienten der Studie vor.</p> <p>l: Die Nachbehandlung unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	<p>m: Für beide Behandlungsgruppen wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet, ohne dass beschrieben wurde, wie diese Auswahl getroffen worden war.</p> <p>n: Medianer Altersunterschied zwischen den Gruppen (43 vs. 53 Jahre) wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>o: Messung der Überlebenszeit ab Therapiebeginn: Diese kann zwischen der allogenen und autologen Stammzelltransplantation unterschiedlich ausfallen und die allogene Stammzelltransplantation begünstigen.</p> <p>p: Medianer Altersunterschied zwischen den Gruppen (48 vs. 55 Jahre) wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>q: Es ist unklar, wie die Auswahl der Behandlungsgruppen vorgenommen wurde (bzgl. unterschiedlicher Zeiträume, unterschiedlicher Therapieprotokolle).</p> <p>r: Medianer Altersunterschied zwischen den Gruppen (47 vs. 55 Jahre) und Geschlechtsunterschied (Männeranteil 68 % vs. 57 %) wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, weitere Basisdaten standen nur für den Vergleich CTX vs. autologe Stammzelltransplantation und nicht für allogene Stammzelltransplantation vs. autologe Stammzelltransplantation zur Verfügung.</p>
---	--

CTX: Chemotherapie; EFS: ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse; VZP: Verzerrungspotenzial

### 5.7.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Tabelle 40 ermöglicht einen orientierenden Überblick über die in den eingeschlossenen Studien evaluierten Zielgrößen. Lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in allen Studien berichtet.

Tabelle 40: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen

Zielparameter	EFS, PFS/FFS, TRM, aGVHD, cGVHD, Infektionen						Sekundärneoplasien
	OS	PFS/FFS	TRM	aGVHD	cGVHD	Infektionen	
Alyea 2003 <sup>a</sup>	+	+	+	-	-	+	+
Anderson 1993	+	+	-	+	+	-	-
Arora 2005 <sup>b</sup>	+	+	+	+	+	+	+
HOVON 24	+	+	+	+	+	-	-
Lokhorst 1999	+	+	+	-	+	-	-
Reynolds 2001 <sup>b</sup>	+	+	+	+	+	+	+
S9321	+	+	+	+	-	+	-

a: Alyea 2003: Therapieansprechen: 2-/4-Jahres-Rezidivrate  
b: Arora 2005 und Reynolds 2001: Therapieansprechen: tödliche(s) Rezidiv/Progression  
+: berichtete Zielgröße; aGVHD: akute Spender-gegen-Wirt-Reaktion; cGVHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Reaktion; EFS: Ereignisfreies Überleben; FFS: Rückfallfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

#### 5.7.3.1 Gesamtüberleben

Die Tabelle 41 gibt einen Überblick über das in den 7 eingeschlossenen Studien dargestellte Gesamtüberleben. Für die Vergleichbarkeit der Überlebensschätzwerte ist es wichtig, dass die Beobachtungsperiode in allen Studien zum gleichen Zeitpunkt beginnt. In 4 Studien (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Reynolds 2001) wurde die Transplantation als Beginn der Beobachtung angegeben. Bei Lokhorst 1999 wurde als Zeitpunkt der Therapiebeginn angegeben, wobei der Studie indirekt zu entnehmen war, dass damit die Induktionstherapie gemeint war. In S9321 wurde die Registrierung zur Studie (allogene Stammzelltransplantation) oder der Zeitpunkt der Randomisierung (autologe Stammzelltransplantation) als Beginn der Beobachtung angegeben. Bei HOVON 24 wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Beobachtung begonnen, in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt der Transplantation und in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Soweit für beide Gruppen berichtet, zeigte die mediane Nachbeobachtung in den meisten Studien für die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation längere Zeiträume und betrug minimal 16 und maximal 76 Monate.

Vergleichswerte für die mediane Überlebenszeit waren lediglich aus 3 Studien (Alyea 2003, HOVON 24, S9321) extrahierbar. In allen Fällen zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten der autologen Stammzelltransplantation (24 vs. 40 Monate bei Alyea 2003, 25 vs.

50 Monate bei HOVON 24, 3 vs. 61 Monate bei S9321, jeweils ohne Angabe eines p-Werts). In 4 weiteren Studien wurde jeweils in einer Gruppe (Arora 2005, Reynolds 2001) bzw. in beiden Gruppen (Anderson 1993, Lokhorst 1999) die mediane Überlebenszeit im Rahmen der Beobachtungszeit nicht erreicht.

Die in den Publikationen berichteten Überlebensschätzwerte nach Kaplan-Meier wurden für unterschiedliche Zeiträume angegeben und waren deshalb zwischen den Studien nicht vergleichbar. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurden in Jahresschritten alle Schätzwerte aus der entsprechenden Kurve abgelesen, soweit dies möglich war. Die Beobachtungsperiode war bei den meisten Studien nicht lange genug, um einen Schätzwert nach 5 Jahren zu berechnen. Aus allen Studien waren lediglich die 1-Jahres- und die 2-Jahres-Werte vollständig extrahierbar.

Alle Studien zeigten bzgl. des medianen Überlebens oder, falls dieses nicht anwendbar war, bzgl. des Hazard Ratios einen Trend zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation, der mit einer Ausnahme (Arora 2005) sehr deutlich und in 3 Studien (Alyea 2003, HOVON 24, S9321) auch statistisch signifikant ausfiel (siehe Tabelle 41). Die Hazard Ratios der 7 Studien lagen in einem Bereich von 1,25–11,9 zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation (zu Hazard Ratios für alle Studien dieses Vergleichs siehe Anhang E). Bei Alyea 2003 war das Gesamtüberleben in der Auto-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Allo-Gruppe (unadjustierte Auswertung mit Wilcoxon-Test, der eine höhere Gewichtung der frühen Zeitpunkte vornimmt: p-Wert = 0,006; adjustierte Auswertung mit Cox Proportional Hazard Model, Hazard Ratio = 1,7, p-Wert = 0,04). Bei HOVON 24 und S9321 zeigten die mit der Methode von Parmar et al. [98] abgeleiteten Hazard Ratios statistisch signifikante Effekte zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation (HOVON 24: HR = 2,08, 95 %-KI [1,40;3,07], S9321: HR = 5,47, 95 %-KI [3,16;9,48]), nicht so bei Anderson 1993 (HR = 2,64, 95 %-KI [0,64;10,82]). In 3 weiteren Studien (Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001) ergab der Log-Rank-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Aufgrund der fraglichen Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.7.2) wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien verzichtet.

Bei allen Studien beruhte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene auf der Strukturungleichheit zu Studienbeginn. Diese wiederum wurde durch den Einschluss der jüngeren und gesünderen Patienten in die Allo-Gruppe systematisch verursacht. Für beide Verzerrungsmechanismen wurde unterstellt, dass deren Beseitigung zu einer Verstärkung der gefundenen Effekte führen würde, sodass es gerechtfertigt erschien, dies als Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender gegenüber einer autologen Transplantation für den Endpunkt Gesamtüberleben zu interpretieren.

Tabelle 41: Gesamtüberleben

Studien	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Log-Rank-Test	Überlebensraten nach Jahren I / K, % [95%-KI]					
					I / K	I / K	I / K	p-Wert	1 Jahr	2 Jahre
Alyea 2003	Transplantation	37 / 25	24 / 40	0,04 <sup>a</sup>		65 / 86	51 / 74	46 / 57	39 / 41	39 / 34
Anderson 1993	Transplantation	24 / 24	n. e. / n. e.	– <sup>b</sup>		71 / 92	62 / 80	–	–	–
Arora 2005	Transplantation	43 / 24	48 / n. e.	0,6		64 [40; 87] / 86 [80; 95]	64 / 70	64 / 60	64 [40; 87] / 50 [34; 66] <sup>c</sup>	–
HOVON 24	Transplantation / Randomisierung	38 / –	25 <sup>d</sup> / 50 <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>		68 / 87	52 / 71	43 / 60	23 / 52	–
Lokhorst 1999	Therapiebeginn <sup>g</sup>	44	n. e. / n. e.	p > 0,05		82 / 90	82 / 82	82 / 71	82 / 62	82 / 62
Reynolds 2001	Transplantation	28 / 16	n. e. / 21,7	0,39 <sup>h</sup>		81 / 80	60 / 42	–	–	–
S9321 <sup>i</sup>	Registrierung / Randomisierung	<3 <sup>i</sup> / 76	<3 <sup>i</sup> / 61	– <sup>k</sup>		47 / 88	47 / 77	45 / 68	39 / 58	39 / 52

a: p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard Model, HR = 1,7 (unadjustierter Wilcoxon-Test p = 0,006)  
b: Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 2,64 [0,64;10,82]  
c: widersprüchlich berichtet: im Ergebnisteil der Publikation [34;66], im Abstract [47;75]  
d: ab Therapiebeginn 29 Monate  
e: ab Randomisierung nach der Induktionstherapie in einen nicht myeloablativen Chemotherapiearm und autologer Stammzelltransplantation  
f: Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 2,08 [1,40;3,07]  
g: vermutlich ab Induktionstherapie (nicht näher spezifiziert)  
h: 7-Jahres-Überleben: Allo 39 % (95%-KI [23; 55]) vs. Auto 38 % (95%-KI [31; 45]), 37 % im Abstract  
i: Das Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar (aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 1,48 [0,61;3,57]) zeigte einen Effekt zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation.  
j: aus Abbildung 3 der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“, widersprüchlich berichtet. In vorausgegangenem Abstract (Barlogie 2003) wurde die mediane Überlebenszeit mit 31 Monaten berichtet.  
k: Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 5,47 [3,16;9,48]  
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht  
Anmerkung: Kursive Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

### 5.7.3.2 Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen

Die Tabelle 42 gibt einen Überblick über das in den 7 eingeschlossenen Studien dargestellte ereignisfreie oder progressionsfreie Überleben bzw. Überleben ohne Therapieversagen (FFS). In der Mehrzahl der Studien wurde eine Operationalisierung dieser Zielgrößen nicht beschrieben, sodass unklar bleibt, ob diese Zielgrößen miteinander vergleichbar sind. Für das ereignisfreie Überleben konnten lediglich aus 1 Studie (Lokhorst 1999) Vergleichsdaten extrahiert werden, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Für das progressionsfreie Überleben wurden in 6 Studien Überlebenszeitwerte angegeben, 3 davon mit Log-Rank-Test-Angaben. In 2 Studien (Arora 2005, Reynolds 2001) war der Unterschied statistisch nicht signifikant. In 1 Studie (Alyea 2003) war das progressionsfreie Überleben in der Auto-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Allo-Gruppe. Allerdings näherten sich die Kurven beider Gruppen an und das progressionsfreie Überleben nach 4 Jahren betrug in beiden Gruppen jeweils 23 %. In derselben Studie zeigte die Rezidiv-Komponente der kombinierten Zielgröße *progressionsfreies Überleben* für die allogene vs. autologe Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt 4 Jahre mit 46 % versus 56 % (p-Wert = 0,02) einen statistisch signifikanten Vorteil für die Intervention.

Aufgrund einer unzureichenden Datenlage bzw. fehlender Informationen bzgl. Effekt und Variabilität war es methodisch nicht möglich, die Ergebnisse der Studien zum ereignisfreien und progressionsfreien Überleben in einer Metaanalyse zusammenzufassen.

In der Summe zeigten die Ergebnisse zu kombinierten Überlebenszeitendpunkten ein uneinheitliches Bild. Numerisch fanden sich Effekte zugunsten und zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Das einzige statistisch signifikante Ergebnis fiel zugunsten der autologen Stammzelltransplantation aus.

Aufgrund der schwierigen Interpretierbarkeit der Ergebnisse und der gefundenen Heterogenität der Effekte lässt sich insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen oder Schaden für diese Endpunkte ableiten.

Tabelle 42: Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen

Studie	Operationalisierung der Zielgröße <sup>a</sup>	Mediane Nachbeobachtung I / K, Monate	EFS			PFS / FFS		
			Überlebenszeit I / K, %	Mediane Überlebenszeit I / K, Monate	Log-Rank-Test p-Wert	Überlebenszeit I / K, % [95%-KI]	Mediane Überlebenszeit I / K, Monate	Log-Rank-Test p-Wert
Alyea 2003	PFS: –	37 / 25	–	–	–	<u>2 Jahre:</u> 28 / 48 <u>4 Jahre:</u> 23 / 23	16 / 23	0,002
Anderson 1993	FFS: –	24 / 24	–	–	–	<u>2 Jahre FFS<sup>b</sup>:</u> 55 / 58	<u>PFS:</u> n. e. / 36	–
Arora 2005	PFS: –	43 / 24	–	–	–	<u>1 Jahr:</u> 58 [33; 82] / 67 [55; 78] <u>4 Jahre:</u> 32 [6; 59] / 18 [5,2; 31]	–	0,6
HOVON 24	PFS: Zeit von Transplantation bis Progression, Rezidiv oder Tod	38 / 92	–	–	–	<u>2 Jahre:</u> 56 / 55 <u>4 Jahre:</u> 30 / 33	18 / 27	–
Lokhorst 1999	EFS <sup>b</sup> : Zeit ab Therapiebeginn	44 für alle	<u>2 Jahre:</u> 80 / 80 <u>4 Jahre:</u> 61 / 51	n. e. / 34 <sup>c</sup>	0,078	–	–	–
Reynolds 2001	PFS: –	28 / 16	–	–	–	<u>2 Jahre:</u> 60 / 30	n. e. / 17	0,19
S9321	PFS: Zeit von Registrierung bis Tod jeder Ursache oder Progression der Erkrankung oder Rezidiv	<3 <sup>d</sup> / 76	–	–	–	<u>7 Jahre:</u> 22 / 17 [12; 22]	≤ 3 <sup>d</sup> / 24	–

a: Die einzelnen Komponenten der Zielgrößen wurden in keiner der Studien näher definiert.  
b: auch als PFS in der Publikation bezeichnet  
c: nach Transplantation  
d: aus Abbildung 3 der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“  
–: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; EFS: ereignisfreies Überleben; FFS: Überleben ohne Therapieversagen; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

### 5.7.3.3 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

Die Ergebnisse zur therapiebezogenen Mortalität werden in der Tabelle 43 dargestellt.

Alle Ergebnisse zu den therapie- / transplantationsbezogenen Todesfällen lagen in der Allo-Gruppe deutlich höher als in der Auto-Gruppe. Die TRM wurde nur in 2 Studien als 100-Tage(transplantationsbezogene)-Mortalität klar definiert, in 4 weiteren Studien fanden sich hierzu keine Angaben. Bei Alyea 2003 wurde die nicht rezidivbedingte Mortalität dargestellt. In 3 Studien wurden p-Werte berichtet, die 2-mal statistisch signifikant (Alyea 2003, Arora 2005) und 1-mal nicht signifikant ausfielen (Reynolds 2001).

Der Effekt bei Alyea 2003 zeigte zusätzlich eine statistisch signifikant unterschiedliche Anzahl von therapiebezogenen Todesfällen innerhalb von 4 Jahren (24 % versus 13 %, ebenfalls zugunsten der autologen Stammzelltransplantation, p-Wert = 0,004).

Zusammenfassend ergab sich ein konsistentes Bild: Auch wenn in den meisten Studien keine inferenzstatistischer Test durchgeführt wurde, traten in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten deutlich mehr therapiebezogene Todesfälle auf als in der Vergleichsgruppe. Wie schon für die Zielgröße Gesamtüberleben dargestellt, wurde für den Verzerrungsaspekt, bedingt durch die unterschiedliche Altersstruktur zu Studienbeginn, unterstellt, dass dessen Beseitigung zu einer Verstärkung der gefundenen Effekte führen würde, sodass es gerechtfertigt erschien, trotz der fraglichen Interpretierbarkeit der Ergebnisse diese als Anhaltspunkt für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender gegenüber einer autologen Transplantation für den Endpunkt therapiebezogene Mortalität zu interpretieren.

Tabelle 43: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Anzahl therapiebezogener Todesfälle (%)
		I / K [p-Wert]
Alyea 2003	nicht rezidivbezogene Mortalität nach 4 Jahren	16 (24) / 21 (13) [0,004]
Anderson 1993	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	–
Arora 2005	transplantationsbezogene Todesfälle bis 100 Tage nach Behandlung <sup>a</sup>	3 (18) / 3 (4) [0,02] <sup>b</sup>
HOVON 24	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	18(34) / 16 (10) [–]
Lokhorst 1999	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	2 (18) / 2 (4) <sup>c</sup> [–]
Reynolds 2001	transplantationsbezogene Todesfälle bis 100 Tage nach Behandlung	4 (19) / 3 (9) [0,41]
S9321	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	14 (39) / 10 (4) [–]

a: definiert als nicht rezidivbezogene Mortalität nach 100 Tagen. Die nicht rezidivbezogene Mortalität nach 1 Jahr betrug 5 (31) / 4 (6) [0,02]

b: p-Wert-Angaben der Publikation zum Zeitpunkt 100 Tage und 1 Jahr vermutlich aus Log-Rank-Test

c: unterschiedliche Angaben im Text (4 %) und Abstract (6 %)

–: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (autologe Stammzelltransplantation)

Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

### 5.7.3.4 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zur Spender-gegen-Wirt-Reaktion werden in der Tabelle 44 dargestellt. Sie sind auf die allogene Transplantationsgruppe bezogen. In 5 von 7 Studien betrug die akute GVHD ab Grad III zwischen 7 und 29 %, wobei bei der prozentualen Angabe die niedrige Anzahl der Patienten zu berücksichtigen ist. Der Schweregrad der *chronischen* GVHD wurde lediglich in 2 Studien (HOVON 24, Reynolds 2001) differenziert. Die Häufigkeit der extensiven Form (im Unterschied zur limitierten Form) wurde mit 25 % bzw. 52 % der Patienten angegeben. Insgesamt wurden die gefundenen Ergebnisse zur Zielgröße GVHD (Grad III–IV) vor dem Hintergrund des spezifischen Auftretens dieses Effekts ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation als ein Beleg für einen Schaden gedeutet.

Sekundärneoplasien wurden in 3 Studien bei bis zu 5 % der Patienten in der Allo-Gruppe und bei bis zu 6 % der Patienten in der Auto-Gruppe (3 Studien) beobachtet (Tabelle 45). In 4 Studien fanden sich zu diesem Thema keine Angaben.

Tödliche Infektionen waren in der Allo-Gruppe deutlich häufiger als in der Auto-Gruppe. Allerdings bezogen sich die Angaben auf kleine Patientenzahlen. In den Publikationen waren keine Signifikanzangaben angegeben (Alyea 2003, Arora 2005, Reynolds 2001, S9321). Eine Metaanalyse schien aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zwischen den Studien und fehlender Informationen zur Zeitabhängigkeit dieser Zielgröße nicht sinnvoll.

Die Angaben zu weiteren unerwünschten Ereignissen sind insgesamt lückenhaft. In 3 der 7 Studien fanden sich hierzu keine Angaben. Bezüglich Sekundärneoplasien sind die wenigen berichteten Ergebnisse heterogen und erlauben keine vergleichenden Aussagen. Die berichteten tödlich verlaufenen Infektionen sind ebenfalls lückenhaft, zeigen aber konsistent einen deutlichen Nachteil der allogenen Stammzelltransplantation. Auf Basis dieser Daten kann allerdings mit Ausnahme der Zielgröße GVHD kein Beleg oder Hinweis auf einen Schaden für einen der Behandlungsarme abgeleitet werden.

Tabelle 44: Akute / chronische GVHD

<b>Studie</b>	<b>Akute Grad III/IV GVHD</b> N (%)	<b>Chronische GVHD</b> N (%)
Alyea 2003 <sup>(a)</sup>	–	–
Anderson 1993	Grad III: 1 (7)	1 (7)
Arora 2005	Grad II – IV: 6 (35)	10 (59)
HOVON 24	Grad III-IV: 6 (11)	limitiert: 6 (11) <sup>b</sup> extensiv: 14 (25) <sup>b</sup>
Lokhorst 1999	0 (0)	0 (0)
Reynolds 2001	Grad III – IV: 6 (29)	limitiert: 5 (24) extensiv: 11 (52)
S9321	tödliche: 2 (6)	–
a: Alyea 2003: GVHD allgemein 7 % b: Von 56 Patienten der allogenen SZT-Gruppe konnten nur 45 bzgl. chronischer GVHD ausgewertet werden. –: nicht genannt; GVHD (Spender-gegen-Wirt-Reaktion); N: Anzahl <i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.		

Tabelle 45: Weitere therapiebezogene Komplikationen: Sekundärneoplasien, Infektionen

Studie	Anzahl Sekundärneoplasien	Anzahl tödlicher Infektionen
	I / K (%)	I / K (%)
Alyea 2003	0 (0) / 3 (4)	9 (21) / 6 (8)
Anderson 1993	–	–
Arora 2005	0 (0) / 4 (6)	2 (12) / 2 (3)
HOVON 24	–	–
Lokhorst 1999	–	–
Reynolds 2001	1 (5) / 0 (0)	5 (24) / 1 (3)
S9321	–	8 (22) / 2 (1)
–: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Kontrolle (autologe Transplantation); N: Anzahl		
<i>Anmerkung:</i> Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.		

### 5.7.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

### 5.7.3.6 Therapieansprechen

In Ergänzung zu den zuvor beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten wurde das Therapieansprechen dargestellt. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 46.

In 6 von 7 Studien wurde mindestens 1 Response-Kriterium ausgewertet, davon in 5 Studien die komplette oder nahezu komplette Remission (CR / nCR). Mit Ausnahme von HOVON 24 zeigten 4 der 5 Studien bezüglich der CR / nCR einen numerischen Vorteil zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Signifikanzangaben fehlten in allen Studien. Bei Arora 2005 lässt sich aus den vollständig überlappenden 95%-Konfidenzintervallen ableiten, dass sich die Ergebnisse in den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterscheiden. Bei S9321 fanden sich keine Angaben zum Therapieansprechen.

Für die weiteren Zielgrößen partielle Remission und Gesamtremission fanden sich numerisch höhere Werte bei der autologen Stammzelltransplantation, der in 1 Fall statistisch signifikant ausfiel (Reynolds 2001, allogene vs. autologe Stammzelltransplantation: ORR 76 % / 80 %, p-Wert = 0,02).

Die Ergebnisse hier wurden ergänzend dargestellt, flossen aber nicht in die Nutzenbewertung ein.

Tabelle 46: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen

Studie	Definition der Zielgrößen	CR oder nCR	PR	ORR
			I / K, % (p-Wert) [95%-KI]	
Alyea 2003	EBMT-1998-Kriterien	–	–	–
Anderson 1993	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien	54 / 42 (–)	29 / 54 (–)	–
Arora 2005	EBMT-1998-Kriterien	<u>1 Jahr:</u> 64 [37; 91] / 34 [23; 45] <sup>a</sup>	–	<u>1 Jahr:</u> 83 [72,9; 82,9] / 93 [70,3; 112,3] <sup>b</sup>
HOVON 24	EBMT-1998-Kriterien	19 / 26 <sup>d</sup> (–)	–	–
Lokhorst 1999	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien	45 / 24(–)	–	–
Reynolds 2001	EBMT-1998-Kriterien	67 / 37 (–)	10 / 43 (–)	76 / 80 (0,02)
S9321	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien <sup>f</sup>	–	–	–
<p>a: 100 Tage CR: 31 [7,9; 53,7] / 16 [8,4; 24] (Log-Rank-Test p = 0,09)  b: nach 3 Monaten: 39 [14,5; 62,5] / 43 [33,8; 51,4] (Log-Rank-Test p = 0,7)  c: kumulative Inzidenz nach 4 Jahren: 37 [11; 63] / 73 [55; 90] (Log-Rank-Test p = 0,1)  d: nach Stammzelltransplantation  e: tödliche Progression  f: Kriterien definiert nach Blade et al. [16]  –: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; Allo: allogene Transplantation; Auto: autologe Transplantation; CR: komplette Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; KI: Konfidenzintervall; nCR: nahezu komplette Remission; ORR (= CR + PR): gesamte Remissionsrate; PR: partielle Remission</p>				

#### 5.7.4 Subgruppen- und multivariate Analysen

Keine der Studien berichtete Subgruppenanalysen bzw. multivariate Analysen, welche die Interaktion mit der Behandlung einbezogen hätten. Bei 2 Studien konnten anhand der dargestellten Ergebnisse zumindest qualitative Aussagen zu Interaktionen verschiedener Einflussvariablen mit der Therapieoption abgeleitet werden.

Bei Alyea 2003 wurden im Rahmen des multivariaten Modells diverse Einflussgrößen stratifiziert nach Subgruppen untersucht. Eine quantitative Analyse einer möglichen Wechselwirkung (z. B. Berechnung eines Interaktionsterms) wurde nicht durchgeführt. Allerdings ließen sich zumindest qualitativ Wechselwirkungen zwischen den Einflussgrößen und der Therapiestrategie deskriptiv ableiten, von denen nur die mit einem auffallend großen Effekt (HR-Verhältnis  $\geq 2$ ) auf die Zielgröße Gesamtüberleben im Folgenden beschrieben werden. In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten zeigte sich das Sterberisiko für ältere Patienten (HR = 2,9) stärker erhöht als für autolog transplantierte Patienten (HR = 1,3). Für den Isotyp IgA und das Salmon-Stadium III (jeweils im Vergleich zu allen anderen Kategorien) zeigte sich eine ähnliche Interaktion in einer ähnlichen Größenordnung jeweils im Sinne eines stärker erhöhten Hazard Ratios unter allogener Stammzelltransplantation. Für das Geschlecht und die Zeit zwischen Diagnose und Transplantation fanden sich keine nennenswerten Interaktionen.

#### 5.7.5 Zusammenfassung

Einen Überblick über die Studienlage, das Verzerrungspotenzial und die qualitativen Ergebnisse zu den untersuchten Zielgrößen gibt Tabelle 47.

##### *Studienlage*

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 7 nicht randomisierte kontrollierte Studien (prospektiv oder mit prospektiven Anteilen im Studiendesign) eingeschlossen und ausgewertet (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, HOVON 24, Lokhorst 1999, Reynolds 2001, S9321). Die Transplantationen wurden in einem Zeitfenster zwischen 1987 und 2003 durchgeführt, davon 2 in den Niederlanden / Belgien und 5 in den USA. Insgesamt liegen Ergebnisse für 976 ausgewertete Patienten vor. Die mediane Beobachtungsdauer variierte unabhängig von der Zielgröße zwischen 15,6 und 92 Monaten.

##### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle 7 Studien als hoch eingeschätzt.

Keine der Studien erfüllte die Kriterien für eine genetische Randomisierung. Zusätzlich wurde die Zuteilung in die Behandlungsgruppen in 6 von 7 Studien vom Alter und in 2 Studien zusätzlich von den Begleiterkrankungen der Patienten abhängig gemacht (in einer Studie waren die Einschlusskriterien nicht klar beschrieben). Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. eine entsprechende Berücksichtigung von Ungleichheiten in der Auswertung war in keiner der Studien gegeben. Die ungleichen Einschlusskriterien führten letztlich dazu, dass die

Ergebnisse unabhängig vom Verzerrungspotenzial in allen Studien schwer zu interpretieren waren und eine Ableitung von Belegen oder Hinweisen nicht möglich war. Aus diesem Grunde wurde auch auf eine Durchführung von Metaanalysen verzichtet.

Die Gleichheit der Beobachtungszeit ist bei 5 Studien (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001) schwierig einzuschätzen, da hier die Überlebenszeit ab Transplantation bzw. ab Therapiebeginn gemessen wurde. Bei 4 der 7 Studien war unklar, wie viele Patienten ursprünglich eingeschlossen worden waren (Alyea 2003, Anderson 1993, Lokhorst 1999, Reynolds 2001), da entsprechende Angaben zum Patientenfluss fehlten. In einigen Studien konnten Aspekte der Verblindung der Endpunkterhebung, der Anwendung des ITT-Prinzips und der ergebnisabhängigen Berichterstattung der jeweiligen Endpunkte nicht sicher eingeschätzt werden. In einigen Fällen wurden keine Endpunkte vorab spezifiziert, sodass nicht nachvollzogen werden konnte, nach welchen Kriterien die berichteten Endpunkte ausgewählt worden waren. In 2 Studien (S9321, HOVON 24) wurden für beide Behandlungsgruppen jeweils unterschiedliche Endpunkte sowie Beobachtungszeitpunkte berichtet.

#### *Gesamtüberleben*

Alle 7 Studien lieferten Ergebnisse zur Gesamtmortalität. Mit der Methode von Parmar et al. [98] konnte auch für die Studien ein Hazard Ratio geschätzt werden, die keine quantitativen Angaben zu den Gruppenunterschieden machten. Alle Effekte zeigten eine Effektrichtung zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Die Hazard Ratios der 7 Studien lagen in einem Bereich von 1,25–11,9 zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Die Betrachtung der Subgruppe der teilweise vorbehandelten Patienten zeigte auch für diese Gruppe im Wesentlichen keinen unterschiedlichen Effekt. Insgesamt wurden die Ergebnisse als ein Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation gedeutet. Dies begründet sich auf den gleichgerichteten deutlichen Effekten und einem Verzerrungspotenzial, von dem anzunehmen war, dass dessen Beseitigung den Effekt vergrößern würde.

#### *Ereignisfreies, progressionsfreies Überleben*

Die Ergebnisse zu kombinierten Überlebenszeitendpunkten zeigten ein uneinheitliches Bild. Numerisch fanden sich Effekte zugunsten und zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation, von denen das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten der autologen Stammzelltransplantation ausfiel. Zum Endpunkt *ereignisfreies Überleben* fand sich nur 1 nicht signifikantes Ergebnis (Lokhorst 1999). Zum *progressionsfreien Überleben* fanden sich Ergebnisse aus 5 Studien, von denen 3 Angaben zur statistischen Signifikanz lieferten (nicht signifikant: Arora 2005, Reynolds 2001; signifikant: Alyea 2003 zugunsten der Auto-Gruppe, 2 Jahre: [jeweils Allo vs. Auto] 28 versus 48 %, 4 Jahre: 23 versus 23 %, p-Wert = 0,002). Aufgrund der Heterogenität der Effekte und der fraglichen Interpretierbarkeit der Ergebnisse lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableiten.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Alle Studien bis auf 1 (Anderson 1993) machten Angaben zu entweder der 100-Tage-Mortalität (entspr. transplantationsbezogene Mortalität) oder der therapiebezogenen Mortalität (einschließlich nicht rezidivbedingter Mortalität). Alle Schätzer zeigten numerisch eine deutliche Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation. Das Ergebnis aus 1 Studie zeigte für den Beobachtungszeitraum von 4 Jahren eine signifikante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation. Für diese Zielgröße wurde ein Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation abgeleitet.

Bis zu 35 % der allogenen transplantierten Patienten hatten eine akute GVHD Grad III-IV. Die Häufigkeit der chronischen Formen wurde für die extensive Form mit 25 bzw. 52 % und für die limitierte Form mit 11 bzw. 24 % angegeben. Insgesamt wurden die gefundenen Ergebnisse zur Zielgröße GVHD (Grad III-IV) vor dem Hintergrund des spezifischen Auftretens dieser Nebenwirkung ausschließlich bei der allogenen als ein Beleg für einen Schaden gedeutet.

Sekundärneoplasien wurden in 3 Studien bei bis zu 5 % der Patienten in der Allo-Gruppe und bei bis zu 6 % der Patienten in der Auto-Gruppe (3 Studien) beobachtet. In 4 Studien fanden sich zu diesem Thema keine Angaben. Tödliche Infektionen kamen in der Allo-Gruppe deutlich häufiger vor als in der Auto-Gruppe). In den Publikationen fanden sich keine Angaben zur statistischen Signifikanz. Für diese Zielgrößen konnte auf Basis der Ergebnisse kein Beleg oder Hinweis auf einen Schaden für einen der Behandlungsarme abgeleitet werden.

### *Subgruppen- und multivariate Analysen*

Nur aus 1 Studie lagen bedingt interpretierbare Ergebnisse zum differenziellen Therapieeffekt für unterschiedliche Subgruppen vor. So schien sich bzgl. des Gesamtüberlebens das höhere Sterberisiko unter allogener Stammzelltransplantation für ältere Patienten, Träger des Isotyps IgA und für Patienten im Salmon-Stadium III mehr als zu verdoppeln. Aufgrund der Ergebnisse dieser einzelnen Studie ließ sich keine Aussage zum Zusatznutzen oder Schaden für bestimmte Subgruppen von Patienten ableiten.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zu weiteren Zielgrößen bezüglich *relevanter therapie- und krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse, gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *psychosozialer Aspekte* fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

Tabelle 47: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation)

Studie	Studien- design	Verzerrungs- potenzial <sup>a</sup>	Gesamt- überleben	Kombinierte Überlebens- zielgrößen		Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
				EFS, PFS, FFS	TRM	GVHD	Sekundärneo- plasien	Infektionen	HRQoL
Alyea 2003	CCT	hoch	↓	↓	↓	–	↗ <sup>b</sup>	↘	–
Anderson 1993	CCT	hoch	↔ <sup>b</sup>	↘ <sup>c</sup>	–	↘	–	–	–
Arora 2005	CCT	hoch	↔	↔	↓	↘	↗	↘	–
HOVON 24	CCT	hoch	↘ <sup>b</sup>	↘	↘	↘	–	–	–
Lokhorst 1999	CCT	hoch	↔	↔	↘	↔	–	–	–
Reynolds 2001	CCT	hoch	↔	↔	↔	↘	↘	↘	–
S9321 <sup>a</sup>	CCT	hoch	↘	↗	↘	↘	–	↘	–
Gesamtaussage			↘	↔	↘	↘↘	↔	↔	–

Studienaussage:  
↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle  
↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)  
↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz

Gesamtaussage:  
↔: kein Hinweis auf einen Unterschied  
↗(↘): Anhaltspunkt für eine relevante Überlegenheit (Unterlegenheit) bezüglich der Intervention  
↗↗ (↘↘): Beleg für einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention

a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich  
b: eigene Berechnung auf Basis rekonstruierter Hazard Ratios  
c: Der numerische Unterschied ist < 5 %.

–: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; EFS / PFS / FFS: ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; TRM: therapiebezogene Mortalität

## **5.8 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender**

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den im Abschnitt 4.1 festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

## **5.9 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie**

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den im Abschnitt 4.1 festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

## **5.10 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung**

### **5.10.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Aus dem Studienpool der eingeschlossenen Studien wurden zu der Fragestellung allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Allo-RIC, reduced intensity conditioning) versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (Allo-MAC, myeloablative conditioning) 3 nicht randomisierte Studien mit Kontrollgruppe (non-CCT) identifiziert (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003). Dabei handelte es sich um eine prospektiv geplante Studie mit historischer Kontrollgruppe und 2 Registerauswertungen, die unter dem Begriff „non-CCT“ zusammengefasst wurden (siehe Abschnitt 4.1.4). Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien vermittelt die Tabelle 48.

Die Patientenzahl in den 3 Studien reichte von 45 in der kleinsten Studie (Shaw 2003) bis 516 in der größten Studie (Crawley 2007). Die mediane Beobachtungsdauer in den 3 Studien betrug zwischen 6 und 36 Monate unabhängig von der Behandlungsgruppe. Bei Shaw 2003 fanden sich keine Informationen zur Nachbeobachtung. Das Gesamtüberleben, die therapiebezogene Mortalität, die GVHD und das Therapieansprechen waren jeweils als Endpunkt in allen Studien definiert, sie wurden aber nicht in allen Studien für beide Gruppen berichtet. Als weitere Zielgrößen wurden das EFS (1 Studie) und das PFS (2 Studien) zusätzlich dargestellt.

#### *Badros 2002*

Bei Badros 2002 handelte es sich um eine Studie der Universität von Arkansas (USA), die vor dem Jahr 2001 durchgeführt worden war (genauere Angaben zum Studienzeitraum wurden nicht berichtet). Dabei wurden neu diagnostizierte oder rezidivierende Hochrisikopatienten nach einem prospektiv festgelegten Therapieprotokoll mit dosisreduzierter Konditionierung transplantiert und mit einer historischen Vergleichsgruppe mit Standardkonditionierung verglichen. Über die Vergleichsgruppe wurde nur berichtet, dass sie aus der gleichen Einrichtung stammte. Wie diese ausgewählt wurde und in welchen Jahren die Behandlung durchgeführt wurde, blieb ebenso unklar wie die genauen Einschlusskriterien der Studie. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 6 Monaten.

*Crawley 2007*

Hierbei handelte es sich um eine Auswertung des Transplantationsregisters der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Die Auswertung bezog sich auf die Jahre 1998 bis 2002 und beschränkte sich auf allogene Ersttransplantationen. Letztlich flossen die Daten von 103 europäischen Zentren in die Auswertung ein. Um als dosisreduzierte Konditionierungstherapie zu gelten, musste das jeweilige Zentrum dies als RIC deklariert haben und die Zytostatikadosierung (bzw. Bestrahlungsdosis) musste unter festgelegten Grenzwerten liegen. Folglich spiegelten die so gebildeten Vergleichsgruppen nicht unbedingt in jedem Fall die Intention der Behandler wider.

*Shaw 2003*

Shaw et al. werteten zwei britische Transplantationsregister aus (British Society of Bone Marrow Transplantation, Anthony Nolan Research Institute). Die Auswertung beschränkte sich auf Transplantationen mit nicht verwandten Spendern aus den Jahren 1993 bis 2003. Insgesamt 13 Zentren stimmten einer Auswertung der Daten zu. In der Publikation zur Studie fand sich keine genaue Beschreibung, welche Zytostatikadosen als RIC bzw. MAC betrachtet wurden.

**5.10.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Eine Übersicht wesentlicher Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 49. In allen Studien handelte es sich mehrheitlich um (teilweise mehrfach) vorbehandelte Patienten. Das mediane Alter lag zwischen 39 und 56 Jahren. In allen Studien war das mediane Alter in der Allo-RIC-Gruppe deutlich höher als in der Allo-MAC-Gruppe. Es handelte sich überwiegend um Männer, die in den einzelnen Behandlungsgruppen der 3 Studien 59 % bis 82 % der Patienten ausmachten. Die Geschlechtsverteilung zwischen den Behandlungsgruppen der einzelnen Studie zeigte keine nennenswerten Unterschiede. Zu wesentlichen Risikofaktoren wie mittleres  $\beta_2$ -Mikroglobulin, KM-Befall und Durie-Salmon-Stadium fanden sich keine (KM-Befall) bzw. nur jeweils in 1 Studie Angaben (Badros 2002, Crawley 2007).

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 50 zu entnehmen. Keine der 3 Studien berichtete ausreichende Angaben hierzu.

**5.10.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten**

Die wesentlichen Therapiekomponenten werden in Tabelle 51 aufgelistet. Die Behandlungsprotokolle enthielten in allen Studien unterschiedliche Kombinationen mit Melphalan, Fludarabin, Busulfan und Ganzkörperbestrahlung. Crawley 2007 verwendete zusätzlich verschiedene Arten der T-Zell-Depletion, Shaw 2003 zusätzlich Campath. Bei Badros 2002 erhielten 25 von 124 Patienten im Rahmen von Salvagetherapien auch Thalidomid, da von 3 in der Allo-RIC-Gruppe.

Tabelle 48: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

<b>Studie</b>	<b>Population</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Mediane Beobachtungsdauer</b> Monate (Spanne)	<b>Relevante Zielgrößen<sup>a</sup></b>
Badros 2002	Hochrisikopatienten (auch vorbehandelt)	non-CCT prospektive Studie mit historischer Kontrolle (monozentrisch)	USA bis 2001 <sup>b</sup> –	6 (1,5-24,3) –	OS, EFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen, Toxizität
Crawley 2007	auch vorbehandelte Patienten	non-CCT retrospektive Registerauswertung	Europa 1998–2002	Allo-RIC: 23 Allo-MAC: 36	OS, PFS, NRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
Shaw 2003	auch vorbehandelte Patienten	non-CCT retrospektive Registerauswertung <sup>c</sup>	Großbritannien Allo-RIC 1999–2002, Allo-MAC 1993–2002	–	OS, PFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
<p>a: Keine der Studien definierte eine primäre Zielgröße.  b: Beginn nicht genannt  c: Vergleich von 2 Registern  –: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; EFS: ereignisfreies Überleben; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; non-CCT: retrospektive Studie bzw. Studie mit historischer Kontrolle gemäß Abschnitt 4.1.4; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>					

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Medianes Alter Jahre (Spannweite)	Geschlecht % w / m	Mittleres $\beta_2$ - Mikroglobulin % (SD)	KM-Befall % (SD)	Durie- Salmon- Stadium	Erkrankungsstatus nach Induktion
						%, Stadium I / II / III	% Rezidiv, Progression oder keine Remission
Badros 2002 <sup>a</sup>	Allo-RIC ? / 31	56 (38–69)	41 / 59	> 4 mg/l: 23 %	–	–	55
	Allo-MAC ? / 93	46 (30–63)	35 / 65	–	–	–	65
Crawley 2007	Allo-RIC ? / 320	51 (31–66)	34 / 66	–	–	8 / 21 / 63	28
	Allo-MAC ? / 196	45 (29–59)	37 / 63	–	–	11 / 27 / 55	21
Shaw 2003	Allo-RIC 28 / 28	49 (34–60)	18 / 82	–	–	–	29
	Allo-MAC 17 / 17	39 (30–50)	18 / 82	–	–	–	18

–: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; SD: Standardabweichung; w / m: weiblich / männlich

Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Tabelle 50: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Badros 2002	– <sup>a</sup>	–
Crawley 2007	– <sup>b</sup>	–
Shaw 2003	– <sup>c</sup>	–

a: nicht explizit als Einschlusskriterium genannt: neu diagnostizierte und rezidierte Hochrisikopatienten, ungeeignet für eine myeloablative Konditionierung

b: Die Registerdaten mussten Angaben zu folgenden Punkten enthalten: Diagnose, Krankheitsstatus, Spendertyp, Konditionierungstherapie, Anzahl vorausgehender Transplantationen, Grade einer akuten GVHD, Remissionsstatus nach Transplantation, Krankheitsstatus nach Beobachtungszeitraum, Gesamtmortalität, krankheitsfreies Überleben, nicht rückfallbedingte Mortalität, Rückfall.

c: Patienten aus 2 Register-Datenbanken, die zwischen April 1993 bis Oktober 2002 transplantiert wurden

–: nicht genannt

Tabelle 51: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktionstherapie		Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	Allo-RIC	Allo-MAC	Allo-RIC	Allo-MAC	Allo-RIC	Allo-MAC
Badros 2002	–	–	Melphalan 100 mg/m <sup>2</sup> (bei Geschwisterspendern) <u>oder</u> Melphalan 100 mg/m <sup>2</sup> + 250 cGy TBI + Fludarabin 60 mg/m <sup>2</sup> (bei nicht verwandten Spendern)	meist TBI-basiert	–	–
Crawley 2007	–	–	Fludarabin + TBI: 20,9 % <u>oder</u> (TBI: Mediane Dosis 2.0 (1,8 – 2,0) Gy <sup>a</sup> ) <u>oder</u> Fludarabin + Melphalan: 39,4 % <u>oder</u> Fludarabin + Busulfan: 25,5 % Andere: 14,1 % T-Zell-Depletion: ≥ 60 %	Melphalan + TBI: 36,7 % <u>oder</u> (TBI: Mediane Dosis 12 (8–14,4) Gy ) <u>oder</u> Cyclophosphamid + TBI: 48 % <sup>b</sup> <u>oder</u> Busulfan + Cyclophosphamid: 8,7 % <u>oder</u> Andere: 6,6 % T-Zell-Depletion: 49 %	–	–
Shaw 2003	–	–	Fludarabin + Melphalan + CAMPATH: 89 % <u>oder</u> Busulfan + Melphalan + CAMPATH: 4 % <u>oder</u> TBI + Campath: 4 % <u>oder</u> TBI + Fludarabin: 4 %	TBI + Cyclophosphamid <u>oder</u> TBI + Melphalan: – ohne Campath: 18 % – mit Campath: 76 % – unbekannt: 6 %	–	–

a: 11 Fälle konnten nicht beurteilt werden.

b: Angaben zwischen Tabelle (48 %) und Text (49 %) widersprüchlich

–: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; (c)Gy: (hundertstel) Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung

Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

### 5.10.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Eine Übersicht zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials vermittelt die Tabelle 52.

Die 3 Studien beinhalten bereits aufgrund des Studiendesigns (2 Registerauswertungen, 1 prospektive Studie mit einer historischen Kontrollgruppe) ein hohes Verzerrungspotenzial, weil beispielsweise mögliche Selektionsmechanismen nicht einschätzbar waren. Einschlusskriterien wurden in keiner Studie ausreichend beschrieben.

Bei Badros 2002 wurde ein Vergleich mit einer historischen Kontrolle vorgenommen, ohne dass der Publikation Angaben zur Zeitspanne zwischen Durchführung der Interventions- und der Kontrollbehandlung zu entnehmen waren. Zusätzlich wurden hier für die beiden Gruppen unterschiedliche Einschlusskriterien bezüglich einer Vorbehandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation, des Alters und Begleiterkrankungen definiert – eine Einschränkung, die die Ergebnisse schwer interpretierbar macht. In der Gruppe der Allo-RIC fanden sich eher ältere Patienten mit weniger Vorbehandlungen und besserem Krankheitsstatus (bzgl. Therapieansprechen). Für die beiden Registerstudien war eine solche systematische Strukturungleichheit, die möglicherweise durch unterschiedliche Zuteilungskriterien in den meldenden Kliniken bedingt sein könnte, aufgrund der Angaben in den Studienpublikationen nicht erkennbar. Es fand sich in allen Studien eine vergleichbare Altersdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen, wie sie für Badros 2002 oben beschrieben wurde.

Für die beiden anderen Studien (Registerauswertungen) konnte die zeitliche Parallelität nicht eingeschätzt werden.

Die Behandlungsgruppen unterschieden sich (zum Teil erheblich) bezüglich verschiedener Risikofaktoren. Beispielsweise wies das mediane Alter eine Differenz zwischen minimal 6 Jahren und maximal 10 Jahren zuungunsten der Allo-MAC auf. Auch die Vorbehandlung und der damit erzielte Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Konditionierung mit einer Allo-RIC-/Allo-MAC-Strategie wiesen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für den Krankheitsstatus vor Konditionierung wurden in 2 Studien für diese (Badros 2002, Crawley 2007) und eine Reihe von weiteren Kovariablen adjustiert. Bei den Registerstudien war die Auswahl der Kovariablen auf die im Register bereitgestellten Informationen beschränkt (Crawley 2007, Shaw 2003) bzw. wurde die Auswahl auf solche mit vollständigen Datensätzen eingegrenzt (Crawley 2007).

Bei Badros 2002 wurden auch die Zielgrößen EFS, GVHD und Therapieansprechen erhoben, aber in der Publikation nur für die Allo-RIC-Gruppe berichtet. Angaben zur Verblindung, zumindest bei der Erhebung der Endpunkte, fanden sich in keiner der Publikationen. Für die kombinierte Zielgröße (PFS) kann ein Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Eine ITT-Auswertung ist alleine aufgrund des Studiendesigns nicht zu erwarten bzw. nicht möglich (Registerstudien bei Crawley 2007, Shaw 2003).

Insgesamt wurden alle 3 Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse schien aufgrund der oben genannten Aspekte für keine der Zielgrößen angebracht.

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse	Verblindung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Endpunkt	Verblindung	ITT	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt
Badros 2002	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup> / ja	unklar <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	hoch	OS	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch
							UE	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch
Crawley 2007	unklar <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup> / ja	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch	OS	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch
							UE	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch
Shaw 2003	unklar <sup>g</sup>	nein <sup>i</sup> / ja	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	hoch	OS	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch
							PFS	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch
							UE	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>i</sup>	ja	hoch

<p><b>Studienebene</b>  <u>Zeitliche Parallelität der Gruppen</u>: RCT: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; non-RCT: zeitliche Parallelität der Gruppen  <u>Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse (non-RCT)</u>: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren  <u>Verblindung</u>: Verblindung von Patienten und Behandlern  <u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</u>: Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte  <u>Kein sonstiges VZP</u>: Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen</p> <p><b>Endpunktebene</b>  <u>Verblindung</u>: Verblindung der Endpunkterheber  <u>ITT</u>: Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips  <u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</u>: Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine  <u>Kein sonstiges VZP</u>: Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen                      ITT: Intention-to-treat; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse; VZP: Verzerrungspotenzial</p>	<p>a: historische Kontrolle                      b: Patienten mit Allo-RIC waren älter, hatten mehr zusätzliche Risikofaktoren wie Nierenversagen, Chromosomenanomalien, myelodysplastische Syndrome, eine längere Zeit von der Diagnose bis zur Transplantation und eine höhere Anzahl vorausgehender autologer Transplantationen.                      c: keine Angaben zur Verblindung der Patienten / Behandler                      d: Nicht alle geplanten Endpunkte wurden ausgewertet.                      e: keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterhebung                      f: keine Angaben zur Größe der intendierten Behandlungsgruppen                      g: bei Registern ohne zusätzliche Informationen nicht klar zu bewerten                      h: Patienten mit Allo-RIC waren älter, hatten öfter keine Remission, eine längere Zeit bis zur Transplantation, eine höhere Anzahl vorausgehender autologer Transplantationen, mehr unverwandte Spender und mehr GVHD-Prophylaxe.                      i: Die Auswahl der berichteten Zielgrößen war unklar.                      j: Patienten mit Allo-RIC waren älter, hatten eine höhere Anzahl vorausgehender autologer Transplantationen, öfter Progressionen und Rückfälle, mehr HLA-kompatible Spender.</p>
---	---

### 5.10.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Tabelle 53 gibt einen orientierenden Überblick der in den eingeschlossenen Studien evaluierten und für diesen Bericht relevanten Zielgrößen.

Tabelle 53: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen

Studie	Zielgröße						
	OS	PFS	TRM / NRM	aGVHD	cGVHD	Infek- tionen	Sekundär- neoplasien
Badros 2002	+	-	+	-	-	-	-
Crawley 2007	+	+	+	+	+	-	-
Shaw 2003	+	+	+	+	+	-	-

+: berichtete Zielgröße; aGVHD: akute Spender-gegen-Wirt-Reaktion; cGVHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Reaktion; EFS: Ereignisfreies Überleben; NRM: Nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

#### 5.10.3.1 Gesamtüberleben

Die Tabelle 54 gibt einen Überblick über das in den 3 eingeschlossenen Studien dargestellte Gesamtüberleben. Für die Vergleichbarkeit der Überlebensschätzwerte ist es wichtig, dass die Beobachtungsperiode in allen Studien zum gleichen Zeitpunkt beginnt. Nur in 1 Studie (Crawley 2007) wurde die Transplantation als Beginn der Beobachtung angegeben. Die mediane Beobachtungszeit lag in 2 Studien (Crawley 2007, Shaw 2003) für die Allo-RIC-Gruppe zwischen 15 und 23 Monaten und für die Allo-MAC-Gruppe zwischen 18 und 36 Monaten. In Badros 2002 wurde der Wert nur für beide Behandlungsgruppen gemeinsam angegeben und betrug 6 Monate.

Die Überlebensschätzwerte nach Kaplan-Meier wurden in den Publikationen für unterschiedliche Zeiträume angegeben. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurden daher in Jahresschritten alle Schätzwerte aus der entsprechenden Kurve abgeleitet, soweit dies möglich war. Die Beobachtungsperiode war bei keiner Studie lange genug, um einen Schätzwert jenseits von 1 Jahr abzulesen.

In allen 3 Studien wurde der Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven mittels Log-Rank-Test untersucht. Badros 2002 und Shaw 2003 gaben darüber hinaus adjustierte Hazard Ratios an, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Allo-RIC gegenüber Allo-MAC zeigten. Bei Crawley 2007 wurde ein numerisch leichter Nachteil für die Allo-RIC-Gruppe bezüglich des Gesamtüberlebens berichtet, der statistisch nicht signifikant war. Aufgrund einer unzureichenden Datenlage bzw. fehlender Informationen zur Effektivvariabilität bei den 2 Registerauswertungen war es nicht möglich, die Ergebnisse der Studien zum Gesamtüberleben in einer Metaanalyse zusammenzufassen.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse kein einheitliches Bild. Während 2 Studien ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zugunsten der Allo-RIC zeigten (Badros 2002, Shaw 2003), fand eine weitere Studie (Crawley 2007) keinen signifikanten Unterschied. Aufgrund der fehlenden Angaben zu wesentlichen Risikofaktoren vor Beginn der Behandlung konnte die Heterogenität der Ergebnisse nicht erklärt werden.

Die Studie von Shaw und Mitarbeitern fand mit einem Punktschätzer für das Hazard Ratio von 0,07 (aus dem Cox-Modell der adjustierten Analyse) einen herausragend hohen Effekt zugunsten der Allo-RIC. Dennoch ist bei einem p-Wert von 0,020 nicht hinreichend sicher davon auszugehen, dass dieser beobachtete Effekt nicht auch durch Verzerrungen entstanden sein könnte (siehe hierzu Kriterien von Glasziou et al. zu sog. *dramatischen Effekten* [100]). Im Zusammenhang mit dem hohen Verzerrungspotenzial der Studien kann hieraus kein Beleg für oder Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der Allo-RIC abgeleitet werden.

### 5.10.3.2 Progressionsfreies Überleben

In 2 Studien (Crawley 2007, Shaw 2003) erwies sich der Unterschied im progressionsfreien Überleben als statistisch signifikant zugunsten der dosisreduzierten Konditionierungstherapie. In Crawley 2007 war das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren in der Allo-RIC-Gruppe (19 %) statistisch signifikant schlechter als in der Allo-MAC-Gruppe (35 %). Bei Shaw 2003 waren die Ergebnisse in der Allo-RIC-Gruppe dagegen konsistent nach 2 und 3 Jahren besser als in der Allo-MAC-Gruppe, der p-Wert des Log-Rank-Tests betrug 0,01. Die 3. Studie berichtete keine Ergebnisse für diese Zielgröße. Alle Studien definierten die Progression anhand bzw. in Anlehnung an die EBMT-Kriterien [16], die neben verschiedenen Laborparametern auch die Vergrößerung und das Neuauftreten von Knochenläsionen / Weichteilplasmozytomen berücksichtigte.

Aufgrund fehlender Informationen zur Operationalisierung der Zielgröße erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse der 2 Studien zum progressionsfreien Überleben in einer Metaanalyse zusammenzufassen.

Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben wurden nicht berichtet.

Die insgesamt widersprüchlichen Ergebnisse ergaben keinen Beleg für oder Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Zielgröße *progressionsfreies Überleben*.

Tabelle 54: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Hazard Ratio; Log-Rank-Test HR, p-Wert [95%-KI]	Überlebensraten nach Jahren I / K, % (p-Wert)		
		I / K	I / K [95%-KI]		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Badros 2002	–	6 <sup>a</sup>	–	0,35; 0,007 <sup>b</sup>	71 / 45 (0,09 <sup>c</sup> )	–	–
Crawley 2007	Transplantation	23 / 36	22 / <i>n. e.</i> <sup>d</sup>	n. s.	62 / 63	50 / 55	38 / 51
Shaw 2003	–	16 / 18	15–31 <sup>e</sup> / 4	0,070 [0,008; 0,656]; 0,020 <sup>f</sup>	61 / 28	50 / 28	38 / 14

a: für beide Gruppen  
b: Cox Proportional Hazard Model, Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurve: p-Wert = 0,09  
c: p-Wert vermutlich aus Log-Rank Test  
d: mediane Überlebenszeit für beide Gruppen zusammen: 29 [22;36]  
e: Plateaubildung bei 15–31 Monaten  
f: Cox Proportional Hazard Model, Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurve: p-Wert = 0,039  
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Intensität); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; n. s.: nicht signifikant  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Tabelle 55: Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Mediane Nach- beobachtung (Monate) I / K	PFS				
			Überlebensraten nach Jahren, I / K (%)			Mediane Überlebenszeit (Monate) I / K	Log- Rank- Test p-Wert
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre		
Badros 2002	–	6 <sup>a</sup>	–	–	–	–	–
Crawley 2007	PFS: Zeit von Transplantation bis Progression <sup>b</sup> / Tod jeder Ursache oder letztes Follow-up	23 / 36	–	–	19 / 35	–	0,001 <sup>c</sup>
Shaw 2003	–	15 / 18 <sup>d</sup>	44 / 18	33 / 12	–	–	0,01

a: für beide Gruppen  
b: Definition entsprechend den EBMT-Kriterien von 1998  
c: Unadjustiertes Ergebnis; nach Adjustierung (Cox Proportional Hazard Model) ist das Ergebnis nicht mehr signifikant verschieden zwischen den Gruppen.  
d: mediane Beobachtungszeit für die Zielgröße Gesamtüberleben  
–: nicht genannt; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; HR: Hazard ratio; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); PFS: progressionsfreies Überleben  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

### 5.10.3 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

Die Ergebnisse zur therapiebezogenen bzw. nicht rezidivbedingten Mortalität werden in der Tabelle 56 dargestellt. Die entsprechenden Todesfälle wurden in 2 Studien (Badros 2002, Shaw 2003) als Todesfälle innerhalb von 100 Tagen definiert. Die therapiebezogene Mortalität war in beiden Studien in der Allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der Allo-MAC-Gruppe (Odds Ratios bei Badros 2002 / Shaw 2003: 0,26, 95 %-KI [0,07;0,93] / 0,19, 95 %-KI [0,05;0,75]). Bei Crawley 2007 wurde die nicht rezidivbezogene Mortalität (NRM) untersucht, die in der Allo-RIC-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant geringer war als in der Allo-MAC-Gruppe (24 %, 95 %-KI [19; 29] versus 37 %, 95 %-KI [31; 45], p-Wert = 0,002).

Obgleich die Zielgröße in 1 von 3 Studien unterschiedlich definiert worden war, zeigte das Gesamtergebnis einen homogenen Vorteil zugunsten der Allo-RIC, der in allen Studien statistisch signifikant ausfiel. Allerdings konnte bei der gefundenen Effektgröße und der Breite der Konfidenzintervalle nicht ausgeschlossen werden, dass die Effekte im Wesentlichen durch verzerrende Einflüsse bedingt sein könnten. Ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Allo-RIC-Behandlung konnte auf dieser Basis nicht abgeleitet werden.

Tabelle 56: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Definition der Zielgröße	Therapiebezogene Todesfälle N (%)
		I / K [95%-KI]; p-Wert
Badros 2002	100 Tage nach Transplantation	3 (10) / 27 (29); 0,03 <sup>a</sup>
Crawley 2007	Nicht rezidivbezogene Mortalität: Tod jeder Ursache nach Transplantation, ohne vorherige Krankheitsprogression oder Rezidiv	<u>2 Jahre</u> : (24 [19; 29]) / (37 [31; 45]); 0,002 <sup>b</sup> HR = 0,53 [0,36; 0,81]; 0,003 <sup>c</sup>
Shaw 2003	100 Tage nach Transplantation	5 (18) / 9 (53); 0,014 <sup>d</sup>
	<u>1 Jahr</u> nach Transplantation	8 (35) / 11 (69); –

a: Fisher's exakter Test  
b: Gray-Test  
c: Effektrichtung des HR angepasst  
d: Chi-Quadrat-Test, adjustiert (binäre logistische Regression) ist der Effekt nicht mehr signifikant (p-Wert = 0,82).  
–: nicht genannt; HR: Hazard Ratio; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Intensität); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); KI: Konfidenzintervall

### 5.10.3.4 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Nur in 1 Studie (Crawley 2007) wurden vergleichende Angaben zur GVHD gemacht. Definiert als Reaktion innerhalb 100 Tagen nach Transplantation, fand diese Studie eine akute Grad-II–IV-GVHD von 35,5 % vs. 45,9 % ( $p < 0,02$ ) zugunsten der Allo-RIC. Eine chronische GVHD fand sich in 27 % (limited) bzw. 22 % (extensive) der Patienten, die 100 Tage überlebten. Die Autoren berichten, dass es keinen Unterschied diesbezüglich zwischen den Gruppen gegeben hätte (kein Effektschätzer berichtet, keine Angaben zum p-Wert).

Sekundärneoplasien und tödliche Infektionen wurden in keiner Studie berichtet.

Aus den vorliegenden Ergebnissen aus nur 1 Studie konnten keine belastbaren Aussagen zum Schaden der Allo-RIC vs. Allo-MAC getroffen werden.

### 5.10.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

### 5.10.3.6 Therapieansprechen

In Ergänzung zu den zuvor beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten wurde das Therapieansprechen dargestellt. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 57.

Aus 2 Studien waren vergleichende Angaben zum Therapieansprechen entnehmbar. Die Studie Crawley 2007 zeigte für die Zielgrößen komplette / nahezu komplette Remission und partielle Remission einen jeweils statistisch signifikanten Nachteil der Allo-RIC-Gruppe.

Die Ergebnisse zum Therapieansprechen wurden nur ergänzend dargestellt und gingen nicht in die Nutzenbewertung ein.

Tabelle 57: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen

Studie	Definition der Zielgrößen	CR / nCR		PR
		I / K, % [95%-KI] (p-Wert)		
Badros 2002	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien	–	–	–
Crawley 2007	EBMT-1998-Kriterien	33,6 / 53,4	(< 0,001) <sup>a</sup>	46,6 / 38 (< 0,001) <sup>a</sup>
Shaw 2003	EBMT-1998-Kriterien	–	–	–

a: Gray Test  
b: Effektrichtung des HR angepasst  
c: Log-Rank-Test; es wurden nur die 31 von 45 Patienten ausgewertet, die 100 Tage überlebt hatten.  
–: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; CR: komplette Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission

#### 5.10.4 Subgruppen- und multivariate Analysen

In allen 3 Studien wurden multivariate Auswertungen berichtet. Keine der Analysen untersuchte die Interaktion prognostischer Variablen mit dem Therapieeffekt Allo-RIC versus Allo-MAC.

#### 5.10.5 Zusammenfassung

##### *Studienlage*

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 2 Registeranalysen (Crawley 2007, Shaw 2003) und eine prospektive Studie mit historischem Vergleich (Badros 2002) eingeschlossen. Die Transplantationen wurden in einem Zeitfenster zwischen 1993 und 2002 durchgeführt, davon 2 in Europa und 1 in den USA. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 6 und 36 Monaten. In allen Studien waren das Gesamtüberleben, die therapiebezogene Mortalität, die GVHD und das ergänzend betrachtete Therapieansprechen als Endpunkt definiert.

##### *Verzerrungspotenzial*

In allen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft. Bereits die Studiendesigns (2 Registerstudien, 1 historischer Vergleich) bargen ein hohes Verzerrungspotenzial. Darüber hinaus wurden in 1 Studie unterschiedliche Einschlusskriterien für die Behandlungsgruppen festgelegt, was zu entsprechenden Gruppenunterschieden zu Studienbeginn führte. In allen 3 Studien wurden die Zuteilungskriterien der Patienten zu den Behandlungsgruppen nicht klar beschrieben.

##### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben ergab sich kein einheitliches Bild. In der relativ kurzen Nachbeobachtungsperiode (Median maximal 36 Monate) fand sich in 2 Studien (Badros 2002, Shaw 2003) ein signifikanter Effekt zugunsten der Allo-RIC vs. Allo-MAC (adjustierte Analyse Badros 2002; HR = 0,35, p-Wert = 0,007; adjustierte Analyse Shaw 2003: HR = 0,07, 95%-KI [0,008; 0,656] p-Wert = 0,02). Die Studie Crawley 2007 berichtete ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für das Gesamtüberleben der Allo-RIC-Gruppe vs. Allo-MAC-Gruppe (kein Schätzer berichtet, p-Wert > 0,05). Bedingt durch das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studien lässt sich aus diesen heterogenen Ergebnissen kein Beleg für oder Hinweis auf einen Zusatznutzen der Allo-RIC-Gruppe ableiten.

##### *Progressionsfreies Überleben*

Nur 2 Studien berichteten zum progressionsfreien Überleben. Die Ergebnisse waren in beiden Studien statistisch signifikant und widersprüchlich – einmal zugunsten und einmal zuungunsten der Allo-RIC. Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben wurde nicht berichtet. Wie für die Zielgröße Gesamtüberleben ist bedingt durch das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studien eine Einschätzung des Zusatznutzens auf Basis der heterogenen Ergebnisse für die Allo-RIC-Gruppe nicht möglich.

*Unerwünschte Ereignisse*

Die therapiebezogene bzw. nicht rezidivbedingte Mortalität war in allen 3 Studien in der Allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der Allo-MAC-Gruppe. Ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Allo-RIC-Behandlung kann auf Basis der vorliegenden Studiendesigns und des dem damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials nicht abgeleitet werden. Sekundäre Neoplasien und tödliche Infektionen wurden nicht berichtet.

Ergebnisse zur GVHD wurden nur in 1 Studie vergleichend berichtet. Dieses zeigte bzgl. Grad-II–IV-GVHD einen Unterschied von 35,5 % vs. 45,9 % ( $p < 0,02$ ) zugunsten der Allo-RIC-Gruppe.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

Eine Übersicht über die gefundenen Nutzen- und Schadensaspekte zeigt die Tabelle 58.

Tabelle 58: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative Konditionierung)

Studie	Studiendesign	Verzerrungs- potenzial <sup>a</sup>	Gesamt- überleben	PFS	TRM	NRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse		
							Sekundär- neoplasien	Infektionen	HRQoL
Badros 2002	historische Kontrolle	hoch	↑	–	↑	–	–	–	–
Crawley 2007	Registerstudie	hoch	↔	↓	–	↑	–	–	–
Shaw 2003	Registerstudie	hoch	↑	↑	↑	–	–	–	–
Gesamtaussage			↔	↔	↔	↔	–	–	–

Studienaussage:  
 ↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle  
 ↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)

Gesamtaussage:  
 ↔: kein Hinweis auf einen Unterschied  
 a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich  
 –: nicht genannt; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

## **5.11 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation**

Der Studienpool zu dieser Fragestellung umfasst 4 prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien mit 913 Patienten (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). Zusätzlich zu den 4 in diesem Bericht bewerteten Studien wurden die Ergebnisse von 3 Studien (BMT-CTN 0102 [42,43], DSMM-V [41], HOVON 50/54 [101,102]) mit nochmals 1131 Patienten als Abstracts veröffentlicht. Von 2 dieser Studien wurden Ende 2010 im Rahmen eines Kongresses finale Analysen vorgestellt, zu einer weiteren Studie wurde eine Interimsanalyse publiziert. Studienberichte oder Manuskripte wurden auf Anfrage von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt. Somit wurden die Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 5.3). Damit lagen für den überwiegenden Teil der Patienten keine ausreichenden Daten vor. Aufgrund dessen konnte kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

### **5.11.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Der Studienpool zu dieser Fragestellung umfasst 4 prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). 3 Studien verglichen jeweils eine sogenannte Hybridtransplantation, bestehend aus einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach einmaliger autologer Stammzelltransplantation (Auto-Allo-RIC-Gruppe), mit einer zweimaligen autologen Stammzelltransplantation (Auto-Auto-Gruppe). Bei Björkstrand 2011 konnte die autologe Transplantation im Vergleichsarm sowohl einfach als auch zweifach durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden innerhalb der ITT-Auswertung nicht getrennt berichtet. Nur im Rahmen einer Per-Protocol-Analyse wurden die Ergebnisse für Patienten, die tatsächlich in beiden Behandlungsgruppen eine zweite Stammzelltransplantation erhalten haben, verglichen.

Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika aller eingeschlossenen Studien vermittelt die Tabelle 59. Das Design aller 4 Studien war prospektiv kontrolliert. Die Patientenzahl reichte von 25 bis 108 in der Auto-Allo-RIC-Gruppe und von 82 bis 249 in der Auto-Auto-Gruppe. Die Studien wurden in einem Zeitfenster zwischen den Jahren 1998 und 2005 in Europa durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 56 und 85 Monaten, wobei bei Björkstrand 2011 ab 1. Stammzelltransplantation, bei Bruno 2007 ab Diagnose, bei Rosinol 2008 ab der zweiten Stammzelltransplantation und bei Garban 2006 ab Therapiebeginn (nicht näher präzisiert) beobachtet wurde.

In allen Studien wurden das Gesamtüberleben, die therapiebezogene Mortalität, die GVHD und das Therapieansprechen berichtet. In 3 Studien (Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008) wurde zusätzlich das ereignisfreie Überleben und in 2 Studien (Björkstrand 2011, Rosinol 2008) das progressionsfreie Überleben dargestellt.

*Björkstrand 2011*

Diese Studie wurde zwischen 2001 und 2005 in 23 europäischen Stammzelltransplantationszentren durchgeführt. Im Gegensatz zu den anderen Studien zu dieser Fragestellung wurde im Vergleichsarm die autologe Stammzelltransplantation fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt und die Ergebnisse für beide Therapievarianten zusammengefasst. Kriterien, nach denen die Transplantation einfach oder zweifach durchgeführt werden sollte, wurden nicht angegeben. Alle Patienten wurden HLA-typisiert und Patienten mit vorhandenem Geschwisterspender der Auto-Allo-Gruppe zugeordnet. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, in der Patienten, die trotz vorhandenen Geschwisterspenders nur autolog transplantiert wurden, dem allogenen Arm der Studie zugeordnet wurden. Dieses Vorgehen erfüllte die Kriterien einer sog. *genetischen Randomisierung*. Die Studienpopulation umfasste nur Patienten, die nach der Induktionstherapie eine partielle oder komplette Remission erzielt hatten oder als „stabil“ charakterisiert wurden.

*Bruno 2007*

Die multizentrische italienische Studie wurde in der Zeit von 1998 bis 2004 durchgeführt. Die Studie war so konzipiert, dass die Gruppenzuteilung für die konsekutiv rekrutierten Patienten alleine vom Vorhandensein eines HLA-kompatiblen Geschwisterspenders abhing. Dabei wurden alle Patienten der Studie aus dem Pool der Patienten genommen, die einen Geschwisterspender hatten, der HLA-typisiert worden war. Die ITT-Auswertung bezog sich dann folgerichtig auf die Patienten, die (in der jeweiligen Behandlungsgruppe) HLA-typisierte Geschwister hatten. Dieses Vorgehen entspricht wiederum einer sog. *genetischen Randomisierung*.

*Garban 2006*

Diese französische Studie, durchgeführt von 2000 bis 2004, verglich 2 in getrennten Studien angewandte Behandlungsprotokolle. Die IFM99-04-Studie sollte die CR-Rate nach der zweiten autologen Stammzelltransplantation randomisiert mit / ohne Anti-IL-6-Antikörpergabe vergleichen. Die IFM99-04-Studie, die als Vergleichsgruppe einer Auto-Auto-Stammzelltransplantation herangezogen wurde, wurde vorzeitig wegen eines fehlenden Effekts gestoppt und zum gleichen Zeitpunkt mit den Patienten aus dem Studienarm mit autologer und allogener Stammzelltransplantation der IFM99-03-Studie verglichen. Die IFM99-03-Studie war als (einarmige) Machbarkeitsstudie zur dosisreduzierten Konditionierung geplant. Beide Protokolle wurden von der gleichen Studiengruppe betreut (Inter-groupe Francophone du Myelome). Beide Protokolle glichen sich weitgehend, bis auf die Konditionierung und den Transplantationstyp der zweiten Stammzelltransplantation (allo-RIC versus Auto). Beide Protokolle wurden zeitlich parallel angewandt. Insgesamt nahmen 48 Zentren an den beiden Einzelstudien teil. Im Unterschied zu Bruno 2007 beruhte die Patientenzuteilung dieser beiden Studien nicht alleine auf dem Vorhandensein eines Geschwisterspenders, sondern auf der tatsächlich erfolgten Stammzellspende. Dies entsprach nicht den Anforderungen an eine genetische Randomisierung, wie in Abschnitt 4.1.4 definiert.

*Rosinol 2008*

Die multizentrische Studie aus Spanien wurde in den Jahren 1999 bis 2004 im Rahmen des Programms *Programa para el Estudio y la Terapeutica de las Hemopatias Malignas y Grupo Espanol de Mieloma* durchgeführt. Die Zuteilung der Patienten zur zweiten Stammzelltransplantation sollte auf Basis der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Geschwisterspenders vorgenommen werden. Allerdings wurde in der Studienpublikation nicht beschrieben, was Verfügbarkeit genau bedeutete, das bloße Vorhandensein eines kompatiblen Geschwisterspenders oder die tatsächlich erfolgte Stammzellspende. Die Studienpopulation wurde auf die Patienten beschränkt, die nach der ersten Transplantation nur eine *partielle oder keine Remission* erzielt hatten. Patienten mit kompletter (bzw. nahezu kompletter) Response und Patienten, die aus anderen Gründen eine zweite Stammzelltransplantation nicht erhielten / verweigerten, wurden nicht ausgewertet. Dies entsprach nicht den Anforderungen an eine genetische Randomisierung, wie in Abschnitt 4.1.4 definiert.

**5.11.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Eine Übersicht wesentlicher Patientencharakteristika vermittelt die Tabelle 61. Das mittlere Alter war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und lag zwischen 52 und 55 Jahren in der Auto-Allo-RIC-Gruppe und zwischen 55 und 58 Jahren in der Auto-Auto-Gruppe. Auch die Verteilung von Männern und Frauen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Männer reichte von 49 % bis 60 %. Die Risikofaktoren zeigten bezüglich des mittleren  $\beta_2$ -Mikroglobulins und des Durie-Salmon-Stadiums ungefähr vergleichbare Werte zwischen den Behandlungsgruppen. Während sich bei Björkstrand 2011, Bruno 2007 und Garban 2006 die Patienten zu mehr als 60 % im Salmon-Durie-Stadium III befanden, wiesen die meisten Patienten bei Rosinol 2008 die Salmon-Durie-Stadien I und II auf. Zum Knochenmarkbefall fanden sich keine Angaben.

Alle eingeschlossenen Studien untersuchten nicht vorbehandelte Patienten, die bei Garban 2006 zur Hochrisikogruppe zählen mussten. Bei Rosinol 2008 wurden nur die Patienten mit fehlender kompletter bzw. nahezu kompletter Response nach der ersten autologen Transplantation ausgewertet.

**5.11.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten**

Zur Induktionstherapie wurden unterschiedliche Protokolle (VAD und VBAD / VBMCP) jeweils in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation für beide Gruppen gleich eingesetzt. Die Konditionierung der allogenen Stammzelltransplantation erfolgte in allen Studien dosisreduziert. Für die Konditionierung wurde Melphalan alleine oder in Kombination mit Ganzkörperbestrahlungen, Busulfan, Fludarabin, CVB und Dexamethason verwendet. Eine Erhaltungstherapie wurde in keiner Studie beschrieben.

Eine Übersicht der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien vermittelt die Tabelle 62 und die wesentlichen Therapiekomponenten werden in Tabelle 63 aufgelistet.

### **5.11.2 Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studien, die nicht als Volltexte vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden**

Zusätzlich zu den 4 in diesem Bericht bewerteten Studien wurden die Ergebnisse von weiteren 3 Studien (BMT-CTN 0102 [42,43], DSMM-V [41], HOVON 50/54 [101,102]), in die 1131 Patienten eingeschlossen wurden, bisher nur als Kongressbeiträge veröffentlicht und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die wesentlichen Studiencharakteristika sind Tabelle 60 zu entnehmen. Diese Informationen wurden den zuvor zitierten Kurzdarstellungen entnommen. Die Studien wurden zwischen 2002 und 2007 durchgeführt. In die Studien wurden sowohl neu diagnostizierte als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Soweit die Informationen vorlagen, lag die Altersgrenze für den Einschluss in die Studien bei maximal 60 bzw. 65 Jahren.

Tabelle 59: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane	Relevante Zielgrößen
				Beobachtungsdauer	
				Monate (Spanne)	<u>Primärer Endpunkt</u>
Björkstrand 2011 <sup>a</sup>	neu diagnostizierte Patienten (Stadium I–III) mit stabiler Erkrankung, PR, CR nach Induktionstherapie	CCT (23 Zentren)	Europa 2001–2005	61; ab 1. Stammzelltransplantation	OS, <u>PFS</u> , NRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
Bruno 2007	neu diagnostizierte Patienten (Stadium II–III)	CCT (5 Zentren)	Italien 1998–2004	85 (30–128+)	<u>OS, EFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen</u>
Garban 2006 <sup>b</sup>	neu diagnostizierte Patienten (Stadium I–III)	CCT (48 Zentren)	Frankreich 2000–2004 <sup>b</sup>	56	OS, EFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
Rosinol 2008	neu diagnostizierte Patienten mit fehlender CR / nCR nach 1. autologer Transplantation	CCT (multizentrisch, Anzahl Zentren n. g.)	Spanien 1999–2004	62; ab der 2. Stammzelltransplantation	OS, EFS, PFS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
<p>a: Autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt.</p> <p>b: Studienabbruch September 2004 wegen fehlender Effekte bzgl. primärer und sekundärer Endpunkte</p> <p>–: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; CR: komplette Remission; EFS: ereignisfreies Überleben; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; nCR: nahezu komplette Remission; n. g.: nicht genannt; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität ; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>					

Tabelle 60: Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studien, die nicht als Volltext vorlagen und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)	<u>Primärer Endpunkt</u>
BMT-CTN 0102	Patienten mit multiplem Myelom, nicht näher spezifiziert	CCT (43 Zentren)	USA 2003–2007	–	OS, <u>PFS</u> , TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
DSMM V	neu diagnostizierte Patienten (Stadium II–III) ≤ 60 Jahre	CCT (multizentrisch) <sup>a</sup>	Deutschland 2002–2007	Auto-Allo-RIC: 34 Auto-Auto: 25	OS, TRM, akute GVHD, chronische GVHD, Therapieansprechen
HOVON 50/54	vorbehandelte Patienten aus der HOVON 50-Studie (18–65 Jahre)	CCT <sup>a</sup>	– 2003–2006	60 nach 1. autologer Stammzelltransplantation	OS, PFS, Therapieansprechen

a: Anzahl der Zentren nicht genannt  
–: nicht genannt; Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Mittleres Alter	Geschlecht	Mittleres $\beta_2$ - Mikroglobulin	Knochen- markbefall	Durie-Salmon- Stadium	Erkrankungsstatus nach Induktion
		Jahre (SD / Spannweite)		mg/l, (Spannweite oder SD)		%, Stadium I / II / III	
Gruppe		% w / m		% (SD)			
Björkstrand 2011							
Auto-Allo-RIC:	108 / 108	54 (34–66)	40 / 60	> 4: 33 %, N = 87	–	13 / 21 / 66	–
(Auto-)Auto: <sup>a</sup>	249 / 249	57 (31–69)	41 / 59	> 4: 33 %, N = 193	–	12 / 14 / 74	–
Bruno 2007 <sup>b</sup>							
Auto-Allo-RIC:	80 / 80	55 (34–65)	48 / 52	$\geq 3,5$ : 37 %, N=54	–	0 / 22 / 78	–
Auto-Auto:	82 / 82	55 (33–63)	41 / 59	$\geq 3,5$ : 29 %, N=38	–	0 / 37 / 63	–
Garban 2006							
Auto-Allo-RIC:	65 / 65	54 (36–65)	51 / 49	4,1 (3,1–16,6)	–	2 / 15 / 83	–
Auto-Auto:	219 / 219	58 (28–65)	48 / 52	4,9 (3,03–39,4)	–	1 / 11 / 88	–
Rosinol 2008							
Auto-Allo-RIC:	25 / ?	52 (6)	–	3 (1,3)	–	44 / 36 / 4 <sup>c</sup>	–
Auto-Auto:	85 / ?	55 (8)	–	3,9 (3,2)	–	36 / 46 / 15 <sup>c</sup>	–
<p>a: Autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach (145 Patienten) oder zweifach (104 Patienten) durchgeführt.</p> <p>b: Erkrankungsstatus vor Transplantation: Die Gesamt-Therapieansprechrates (komplette + partielle Remission) nach Induktionschemotherapie und nach der 1. autologen Stammzelltransplantation war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant different (p-Wert = 0,74 bzw. p-Wert = 0,83).</p> <p>c: Internationales Staging System (ISS) anstelle von Durie-Salmon-Stadium. Zu einigen Patienten fehlten diese Angaben in der Publikation, sodass sich die Werte nicht zu 100 % summieren.</p> <p>–: nicht genannt; Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; SD: Standardabweichung; w / m: weiblich / männlich</p> <p>Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>							

Tabelle 62: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien

<b>Studie</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Björkstrand 2011	neu diagnostizierte Patienten ≤ 69 Jahre mit stabiler Erkrankung, PR, CR nach Induktionstherapie	pathologische Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min), pathologische Leberfunktion (Bilirubin > 2 x Normalwert), pathologische kardiale Funktion (systolische Ejektionsfraktion < 40 %) oder andere substanzielle pathologische Organfunktion
Bruno 2007	neu diagnostizierte Patienten ≤ 65 Jahre mit mindestens einem Geschwister	Durie-Salmon-Stadium I
Garban 2006	neu diagnostizierte Hochrisikopatienten ( $\beta_2$ - Mikroglobulin > 3 mg/ml + Deletion am Chromosom 13) < 65 Jahre	Vorbehandlung des Multiplen Myeloms, anderes Karzinom, pathologische kardiale Funktion (systolische Ejektionsfraktion < 50 %), chronische respiratorische Erkrankung (Vital- oder Kohlenmonoxid-diffusionskapazität < 50 % erwarteter Wert), pathologische Leberfunktion (Serumbilirubin > 2 mg/dl oder Amino- bzw. Aspartat-Aminotransferase > 4x oberer Referenzwert), psychiatrische Erkrankung
Rosinol 2008	symptomatische Patienten < 70 Jahre, weder CR noch nCR nach 1. autologer Stammzelltransplantation	–
–: nicht genannt; CR: komplette Remission; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission		

Tabelle 63: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	Auto-Allo-RIC und Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto
Björkstrand 2011	VAD: 73 % Auto-Allo-RIC 67 % (Auto-)Auto	1. Auto: Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> 2. Allo-RIC: Fludarabin 90 mg/m <sup>2</sup> + TBI 2 Gy	1.(/2.) Auto: Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	–	–
Bruno 2007	VAD: 2–3 Zyklen	1. Auto: Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> 2. Allo-RIC: TBI 2 Gy + Donorlymphozyten	1./2. Auto: Melphalan 140–200 mg/m <sup>2</sup> <u>oder</u> Melphalan 100 mg/m <sup>2</sup>	–	–
Garban 2006	VAD: 3–4 Zyklen	1. Auto: Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> 2. Allo-RIC: Busulfan 4 mg/kg + Fludarabin 125 mg/m <sup>2</sup> + ATG 12,5 mg/kg + Donorlymphozyten	1. Auto: Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> 2. Auto: Melphalan 220 mg/m <sup>2</sup> + Dexamethason 40 mg für 4 Tage +/- anti-IL-6 monoklonaler Antikörper	–	keine
Rosinol 2008	VBAD/VBMCP (mehrere Zyklen)	1. Auto: 6 Zyklen VBAD/VBMCP 2. Allo-RIC: Fludarabin 125 mg/m <sup>2</sup> + Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	1. Auto: 6 Zyklen VBAD/VBMCP 2. Auto: CVB <u>oder</u> Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup>	–	–

a: Autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt.  
–: nicht genannt: Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; ATG: Antithymozytenglobulin; CVB: Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU; Gy: Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VBAD: Vincristin, Carmustin (BCNU), Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; VBMCP: Vincristin, Carmustin (BCNU), Melphalan, Cyclophosphamid, Prednison

### 5.11.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Eine Übersicht zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials vermittelt die Tabelle 64. Alle Studien waren prospektive klinisch kontrollierte Studien ohne Randomisierung. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurde auf Basis der Verfügbarkeit HLA-kompatibler Geschwister vorgenommen. Patienten mit einem HLA-kompatiblen Geschwisterspender wurden in der Auto-Allo-RIC-Gruppe behandelt und Patienten ohne HLA-kompatiblen Geschwisterspender wurden in der Auto-Auto-Gruppe behandelt.

In den Studien Bruno 2007 sowie Björkstrand 2011 wurde eine sogenannte *genetische Randomisierung* vorgenommen. Bei allen Patienten wurde eine HLA-Typisierung durchgeführt und die Ergebnisse wurden nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. In den beiden anderen Studien (Garban 2006, Rosinol 2008) wurde das Zuteilungsverfahren erwähnt, war jedoch im Detail nicht nachvollziehbar. Folglich wurde die Generierung der Gruppen als unklar angesehen.

In allen 4 Studien war eine Vergleichbarkeit der wesentlichen Patientencharakteristika (sofern Angaben dazu berichtet wurden) wie Alter, Geschlecht,  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Tumorstadium gegeben.

Eine Verblindung zumindest der Endpunkterheber wurde in keiner Studie beschrieben. Für die kombinierte Zielgröße (EFS) kann ein Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Dieser Punkt alleine führte bei keiner der mit hohem Verzerrungspotenzial bewerteten Studien zur Abwertung.

Bei Rosinol 2008 wurden offensichtlich nur die Patienten ausgewertet, die eine 2. Stammzelltransplantation (autolog oder allogene mit dosisreduzierter Konditionierung) tatsächlich erhalten hatten, was keiner ITT-Auswertung entspricht. Die Studie Bruno 2007 wertete nach ITT-Prinzip aus, jedoch fanden sich widersprüchliche Angaben zum Gesamtüberleben: Für die Per-Protokoll-Population werden in der Kurve zur kumulativen Inzidenz der sogenannten behandlungsbedingten Todesfälle für die Auto-Allo-RIC-Gruppe 4 Todesfälle nach 1 Jahr berichtet, die sich in der ITT-Auswertung nicht wiederfinden.

Bei Björkstrand 2011 wurden verschiedene geplante statistische Analysen für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nicht angegeben. Für das Gesamtüberleben wurde der p-Wert eines „Landmark-Log-Rank-Tests“ berichtet, der die Überlebenskurven in den beiden Gruppen ab einem Zeitpunkt von 36 Monaten verglich. Dies entsprach ungefähr dem Zeitpunkt, an dem sich die Kurven kreuzten. Die Wahl des Zeitpunkts erfolgte vermutlich datengesteuert. Zumindest gibt es keine eindeutigen Angaben über eine entsprechende Präspezifizierung des Zeitpunktes. Zusätzlich liegt offensichtlich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, da sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben immer nur die Ergebnisse der statistischen Analysen berichtet wurden, die zu einer statistischen Signifikanz führten. Die Endpunkte Gesamt- und

progressionsfreies Überleben wurden daher bei Björkstrand 2011 mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Insgesamt zeigte 1 Studie (Bruno 2007) ein niedriges, die Studien Garban 2006 und Rosinol 2008 ein hohes Verzerrungspotenzial. Bei Björkstrand 2011 wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben hoch eingeschätzt.

Tabelle 64: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	genetische Rando- misierung	Vergleich- barkeit der Gruppen	Verblindung	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	kein sonstiges VZP	insgesamt	Endpunkt	Ver- blindung	ITT	Ergebnis- unabhängige Bericht- erstattung	kein sonstiges VZP	insgesamt
Björk- strand 2011	ja	ja	unklar	ja	ja	niedrig	OS	unklar	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
							PFS	unklar	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
							UE	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Bruno 2007	ja	ja	unklar	ja	ja	niedrig	OS	unklar	ja	ja	ja	niedrig
							EFS	unklar	ja	ja	ja	niedrig
							UE	unklar	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
Garban 2006	unklar <sup>d</sup>	ja	unklar	ja	ja	hoch	OS	unklar	ja	ja	ja	hoch
							EFS	unklar	ja	ja	ja	hoch
							UE	unklar	ja	ja	ja	hoch
Rosinol 2008	unklar <sup>d</sup>	ja	unklar	ja	ja	hoch	OS	unklar	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
							PFS	unklar	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
							EFS	unklar	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
							UE	unklar	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung)

**Studienebene**

Randomisierung: RCT: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; non-RCT: Zeitliche Parallelität der Gruppen

Vergleichbarkeit der Gruppen (non-RCT): Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren

Verblindung: Verblindung von Patienten und Behandlern

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

**Endpunktebene**

Verblindung: Verblindung der Endpunkterheber

ITT: Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

a: unvollständige, wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Angabe der Ergebnisse der geplanten statistischen Analysen

b: unklar, ob der Startzeitpunkt des berichteten „Landmark-Log-Rank-Tests“ datengesteuert ist

c: ausgewertet wurde per Protokoll

d: unklar, ob *alle* geeigneten Patienten HLA-typisiert wurden

EFS: ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte

Ereignisse; VZP: Verzerrungspotenzial

#### 5.11.4 Ergebnisse zu Therapiezielen

Tabelle 66 ermöglicht einen orientierenden Überblick der in den eingeschlossenen Studien evaluierten Therapieziele.

Tabelle 66: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen

Zielparameter	OS	EFS	PFS	TRM	akute GVHD	chronische GVHD	Infektionen	Sekundärneoplasien
Björkstrand 2011	+	-	+	+	+	+	-	-
Bruno 2007	+	+	-	+	+	+	-	-
Garban 2006	+	+	-	+	+	+	-	-
Rosinol 2008	+	+	+	+	+	+	-	-

+: berichtete Zielgröße; EFS: Ereignisfreies Überleben; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; OS: Gesamtüberleben; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: alle therapiebezogenen oder transplantationsbezogenen Todesfälle

##### 5.11.4.1 Gesamtüberleben

Die Tabelle 67 gibt einen Überblick über das in den 4 eingeschlossenen Studien dargestellte Gesamtüberleben. Alle 4 Studien unterschieden sich in ihrem Startpunkt für die Nachbeobachtungsperiode. Die Studie Bruno 2007 maß die Zeit bis zum Ereignis ab der Diagnosestellung, Garban 2006 ab Therapiebeginn, Björkstrand 2011 ab der ersten Transplantation und Rosinol 2008 ab der zweiten Transplantation.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden in Jahresschritten Schätzwerte aus den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet und vergleichend gegenübergestellt. Aus allen Studien waren Überlebensschätzer bis zu einer Nachbeobachtung von 5 Jahren extrahierbar.

Das Gesamtüberleben, gemessen als medianes Überleben, fiel bei Bruno 2007 zugunsten der Auto-Allo-RIC-Gruppe aus ( $p$ -Wert aus dem Cox-Modell = 0,001, Hazard Ratio = 0,5 (95 %-KI [0,3; 0,8])). Bei Björkstrand 2011 war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe zu beobachten. Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der Auto-Allo-Gruppe ab, wobei sich die berichteten 60-Monats-Überlebensraten in einem selbst berechneten Test entsprechend der bei Björkstrand 2011 angegebenen Methodik als nicht statistisch signifikant verschieden ( $p = 0,239$ ) erwiesen. Der  $p$ -Wert des „Landmark-Log-Rank-Tests“, der die Überlebenskurven des Gesamtüberlebens in den beiden Gruppen ab einem Zeitpunkt von 36 Monaten (dem Zeitpunkt an dem die Kurven sich in etwa kreuzten) verglich, zeigte dagegen ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,047$ ). In den beiden anderen Studien (Garban 2006, Rosinol 2008) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied: Während sich bei Rosinol 2008 das Gesamtüberleben praktisch nicht zwischen den Gruppen unterschied, zeigte sich bei Garban 2006 eine Tendenz zugunsten der Auto-Auto -Gruppe.

Aufgrund von deutlichen Unterschieden im Beginn der Beobachtungszeit (ab Diagnose, ab Therapiebeginn, ab erster/zweiter Transplantation) erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in einem Gesamtschätzer zusammenzufassen. Bei Garban 2006 finden sich Angaben (für den Auto-Allo-RIC-Arm), die zeigen, dass es sich um einen relevanten Unterschied handeln kann: So betrug die mediane Zeit von der Diagnose bis zur ersten autologen Stammzelltransplantation (für die Patienten, die beide Stammzelltransplantationen absolvierten) 153 Tage und 73 Tage zwischen den beiden Transplantationen.

Insgesamt ergab sich ein heterogenes Bild mit 1 signifikantem Ergebnis zugunsten der Auto-Allo-Gruppe (Bruno 2007), 1 nicht signifikantem Ergebnis zugunsten der Auto-Auto-Gruppe (Garban 2006), 1 nicht signifikantem Ergebnis ohne erkennbaren Unterschied (Rosinol 2008) sowie 1 Ergebnis zugunsten der Auto-Auto-Gruppe für frühe Zeitpunkte und zugunsten der Auto-Allo-Gruppe für späte Zeitpunkte, ohne Signifikanzaussage für den gesamten Zeitraum (Björkstrand 2011).

#### **5.11.4.2 Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben**

Die Tabelle 68 gibt einen Überblick über das in den 4 eingeschlossenen Studien dargestellte ereignisfreie oder progressionsfreie Überleben. Das ereignisfreie Überleben wurde in 3 der 4 Studien (Garban 2006, Bruno 2007, Rosinol 2008) berichtet. In 1 Studie (Bruno 2007) zeigte sich für die Auto-Allo-RIC-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil im ereignisfreien Überleben (p-Wert aus dem Cox-Modell = 0,01, Hazard Ratio = 0,63 (95 %-KI [0,4; 0,9])). In den beiden anderen Studien waren keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch ein numerisch leichter Vorteil zugunsten der Auto-Auto-Gruppe zu verzeichnen.

In der Björkstrand-2011-Studie zeigte sich für das progressionsfreie Überleben wie beim Gesamtüberleben in der frühen Nachbeobachtungsphase (bis zu ca. 23 Monaten) ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe. Bei längerer Nachbeobachtungszeit war ein Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe zu beobachten. Für die 5-Jahres-Schätzer ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Auto-Allo-RIC-Gruppe (35 % (95 %-KI [27; 45]) versus 18 % (95 %-KI [13; 24]),  $p = 0,001$ ), die Ergebnisse eines Log-Rank-Tests über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden nicht angegeben. Bei Rosinol 2008 wies die Auto-Allo-RIC-Gruppe einen nicht statistisch signifikanten numerischen Vorteil gegenüber der Auto-Auto-Gruppe auf (medianes Überleben: nicht erreicht versus 31 Monate,  $p$ -Wert = 0,08).

Aufgrund der unterschiedlichen oder nicht genannten Operationalisierung der Zielgrößen in den einzelnen Studien sowie der wiederum unterschiedlich definierten Beobachtungszeiten erschien eine Metaanalyse als nicht angebracht.

Zusammengefasst zeigten die beiden genetisch randomisierten Studien (Björkstrand 2011, Bruno 2007) für die Zielgrößen ereignisfreies bzw. progressionsfreies Überleben 1 statistisch signifikantes Ergebnis und 1 numerischen Vorteil ab einer Beobachtungszeit von ca. 23 Monaten zugunsten der Auto-Allo-Gruppe mit einem signifikanten Ergebnis für den

Zeitpunkt von 60 Monaten. Bis zu dem Zeitpunkt von 23 Monaten war hier allerdings die autologe Transplantation der Kombination aus autologer und dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation überlegen. Die beiden anderen Studien (Garban 2006, Rosinol 2008) berichteten keinen Vorteil der Auto-Allo-Gruppe.

Tabelle 67: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Log- Rank- Test	Cox-Modell	Überlebensraten nach Jahren, I / K, %				
						I / K	I / K	p-Wert	HR, p-Wert [95%-KI]	1 Jahr
Björkstrand 2011	1. Transplantation	Gesamt: 61	84 / 72	–	–; 0,047 <sup>a</sup> [–]	91 / 93	78 / 84	72 / 68	67 / 62	65 / 58 <sup>b</sup>
Bruno 2007	Diagnose	Gesamt: 85	n. e. / 51	–	0,5; 0,001 [0,3; 0,8]	99 / 94	90 / 81	81 / 69	74 / 54	62 / 45
Garban 2006	Therapiebeginn	Gesamt: 56	34 / 48	0,07	–	86 / 89 <sup>c</sup>	60 / 71 <sup>c</sup>	48 / 60 <sup>c</sup>	37 / 50 <sup>c</sup>	34 / 42 <sup>cd</sup>
Rosinol 2008 <sup>d</sup>	2. Transplantation	Gesamt: 62	58 / n. e.	0,9	–	84 / 90	75 / 72	72 / 65	65 / 65	61,8 / 60 <sup>c</sup>

a: „Landmark-Log-Rank-Test“ ab einem Zeitpunkt von 36 Monaten  
b: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [56; 74], (Auto-)Auto – 95 %-KI [52; 65]; selbst berechneter p-Wert entsprechend der bei Björkstrand 2011 angegebenen Methodik [103]: 0,239  
c: Schätzer für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24 / 28 Monaten (I / K) (Daten der Hauptpublikation [77]). Der Wert für die Nachbeobachtung der Auto-Allo-Gruppe wurde nur für die Subpopulation angegeben, die nach Protokoll behandelt wurde.  
d: Angaben beziehen sich auf die Per-Protokoll-Population.  
e: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [40,6; 82], (Auto-)Auto – 95 %-KI [48,3; 73]  
–: nicht genannt; HR: Hazard ratio; I: Prüfindervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

Tabelle 68: Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben

Studie	Definition der Zielgröße	EFS			PFS		
		Überlebens- rate nach Jahren	Medianes Überleben	Log-Rank- Test	Überlebens- rate nach Jahren	Medianes Überleben	Log-Rank- Test
		I / K, %	I / K, Monate	p-Wert	I / K, %	I / K, Monate	p-Wert
Björkstrand 2011	PFS: – Progression nach EBMT-Kriterien [16]	–	–	–	<u>5 Jahre:</u> 35 / 18 <sup>a</sup>	29 / 24	–
Bruno 2007	EFS <sup>b</sup> : Zeit von Diagnose bis Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeder Ursache	<u>5 Jahre:</u> 31 / 17	34 / 29	0,01 <sup>c</sup>	–	–	–
Garban 2006	EFS: Zeit von Therapiebeginn bis Progression, Rezidiv oder Tod  Progression: 25 % Anstieg des Paraproteins nach 2 Zyklen der initialen Chemotherapie  Rezidiv: Wiederauftreten des Paraproteins, KM- Infiltration oder beides (sofern CR), 50 % Anstieg des Paraproteins (bei Therapieansprechen) über Plateau in 2 Proben (4-wöchiger Abstand)	<u>4 Jahre:</u> 12 / 18 <sup>d</sup>	19 / 22	0,58	–	–	–
Rosinol 2008 <sup>e</sup>	EFS/PFS: – Rezidiv, Progression nach EBMT-Kriterien [16]	<u>5 Jahre:</u> 41 / 31 <sup>f</sup>	20 / 26	0,4	<u>5 Jahre:</u> 61 / 34,9 <sup>g</sup>	n. e. / 31	0,08

a: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [27; 45], (Auto-)Auto – 95 %-KI [13; 24] (p = 0,001)  
b: Genauere Angaben zur Definition von Progression / Rezidiv wurden nicht berichtet.  
c: p-Wert aus dem Cox-Modell = 0,01 (HR = 0,63; 95 %-KI [0,4; 0,9])  
d: Schätzer für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24 / 28 Monaten (I / K) (Daten der Hauptpublikation [77]).  
e: Angaben beziehen sich auf die Per-Protokoll-Population.  
f: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [20,2; 62], (Auto-)Auto – 95 %-KI [19,4; 42,3]  
g: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [39,8; 82,2], (Auto-)Auto – 95 %-KI [22,6; 47,2]  
–: nicht genannt; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet.

#### **5.11.4.3 Therapiebezogene Mortalität (TRM)**

Die Ergebnisse zur therapiebezogenen Mortalität werden in der Tabelle 69 dargestellt. Nur bei Bruno 2007 wurde die Operationalisierung der Zielgröße näher beschrieben. Die entsprechenden transplantationsbedingten Todesfälle waren in der Auto-Allo-RIC-Gruppe tendenziell in allen Studien höher (8–16 %) als in der Auto-Auto-Gruppe (2–5 %). Bei Rosinol 2008 war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,09).

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle wurde in 3 Studien berichtet und war in der Auto-Allo-RIC-Gruppe tendenziell in allen Studien höher als in der Auto-Auto-Gruppe und betrug 10–16 % vs. 2–5 %. Die Unterschiede waren bei Björkstrand 2011 statistisch signifikant (p-Wert < 0,001), bei Bruno 2007 wurde keine statistische Signifikanz erreicht. (p-Wert < 0,09).

Eine metaanalytische Zusammenfassung wurde nicht vorgenommen, da die Operationalisierung der Zielgröße der therapiebezogenen Todesfälle nur in 1 Fall genannt worden war (siehe Tabelle 69).

Zwar zeigen die Gruppenunterschiede für die therapiebezogenen Todesfälle (Rosinol 2008 gab nur die transplantationsbezogenen Todesfälle an) konsistent einen numerischen Nachteil der Auto-Allo-RIC-Gruppe im Vergleich zur Auto-Auto-Gruppe, dennoch berichteten die beiden Studien, die einen inferenzstatistischen Test durchführten, widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz.

Tabelle 69: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Definition der Zielgröße	Transplantationsbezogene Todesfälle	Alle therapiebezogenen Todesfälle
		N (%), [95%-KI]	N (%), [95%-KI]
Björkstrand 2011	NRM	–	<u>2-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (12), [7; 20] K: – (3), [2; 6] <u>5-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (16) K: – (4) p-Wert < 0,001 <sup>a</sup>
Bruno 2007	TRM: Tod nicht aufgrund von Myelomrezidiv oder nicht hämatologischen Karzinomen	I: 9 (16) <sup>b</sup> K: 1 (2)	<u>2-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: 6 (10) K: 1 (2) p-Wert = 0,09 <sup>a</sup>
Garban 2006	–	I: 5 (8) <sup>c</sup> K: 11 (5)	I: 10 (15) K: 11 (5)
Rosinol 2008	–	I: 4 (16) K: 4 (5) p-Wert = 0,09	–
a: p-Wert des Gray-Tests b: weitere Angabe in Bruno 2010 [62]: I / K = 11 % / 2 % zum Zeitpunkt 2 Jahre c: 5 / 65 transplantationsbezogene Todesfälle ergeben 7,7 %, in der Publikation wurde 10,9 % angegeben –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); NRM: Nicht rezidivbezogene Mortalität; TRM: therapiebedingte Mortalität Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus Publikationsdiagrammen abgelesen bzw. selbst berechnet.			

#### 5.11.4.4 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Eine Spender-gegen-Wirt-Reaktion ist nur für die Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation zu erwarten. Folglich wurden die Ergebnisse nur für diese Gruppe in der Tabelle 70 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit akuter GVHD (Grad II–IV) reichte von 24–43 %. Bei Björkstrand 2011 fanden sich getrennte Angaben für die Grad III bzw. Grad IV GVHD mit 9 bzw. 2 %. Der Anteil der Patienten mit chronischer extensiver GVHD von 23–66 %. Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf. Sekundärneoplasien und tödliche Infektionen wurden nicht berichtet.

Tabelle 70: Akute / chronische GVHD

Studie	Akute GVHD II-IV N (%)	Extensive chronische GVHD N (%)
Björkstrand 2011	8 (9) (Grad III) <sup>a</sup> 2 (2) (Grad IV) <sup>a</sup>	21 (23) <sup>a</sup>
Bruno 2007 <sup>b</sup>	25 (43) <sup>cd</sup>	32 (58) <sup>e</sup>
Garban 2006	11 (24) <sup>f</sup>	15 (36) <sup>g</sup>
Rosinol 2008	7 (32) <sup>h</sup>	14 (66) <sup>h</sup>

a: bezogen auf 91 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten  
b: akute GVHD median 40 Tage nach Allo-RIC; extensive chronische GVHD median 199 Tage nach Allo-RIC  
c: bezogen auf 58 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten  
d: Diskrepanz zu Giaccone et al. 2011 [68]: N = 23 von 58 Patienten (40%)  
e: bezogen auf 55 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten  
f: bezogen auf 46 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten  
g: bezogen auf 42 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und ausgewertet werden konnten  
h: bezogen auf 21 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und ausgewertet werden konnten  
–: nicht genannt; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion  
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

#### 5.11.4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

#### 5.11.4.6 Therapieansprechen

In Ergänzung zu den zuvor beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten wurde das Therapieansprechen dargestellt. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 71.

Bzgl. der kombinierten Zielgröße komplette Remission / nahezu komplette Remission fand sich in 2 der 3 Studien (Bruno 2007, Rosinol 2008), die hierzu Daten berichteten, ein statistisch signifikanter Vorteil der Auto-Allo-RIC-Gruppe gegenüber der Auto-Auto-Gruppe. Diese Ergebnisse wurden ergänzend betrachtet, nicht aber in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 71: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen

Studie	Definition der Zielgrößen	CR / nCR	CR / VGPR PR	
			I / K, % (p-Wert)	
Björkstrand 2011	EBMT-1998-Kriterien [16]	60 Monate: 51 / 54 (-)	-	43/50 (-)
Bruno 2007	<u>CR</u> : Abwesenheit von nachweisbarem monoklonalem Immunglobulin im Serum und wahrnehmbaren Leichtketten im Urin; fehlende sichtbare monoklonale Bande in der Immunfixation; weniger als 1 % Plasmazellen im Knochenmarkaspirat; fehlende Evidenz für eine klonale Erkrankung gemäß Flusszytometrie der Knochenmarkzellen; fehlender Anstieg in Anzahl und Größe osteolytischer Läsionen. <u>PR</u> : Reduktion von mindestens 75 % des monoklonalen Serumimmunglobulins; Reduktion von wenigstens 90 % der Leichtkettenausscheidung im 24-h-Urin; fehlender Anstieg in Anzahl und Größe osteolytischer Läsionen; kein Anstieg der Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen. <u>Rezidiv bei Patienten mit CR</u> : Wiederauftreten von Plasmazellen im Knochenmark; Wiederauftreten monoklonalen Immunglobulins im Serum oder Leichtketten im Urin; neue Knochenläsionen. <u>Rezidiv bei Patienten mit PR</u> : $\geq 25$ % Anstieg jedes Krankheitsmarkers	55 / 26 (0,003)	-	31 / 65 (-)
Garban 2006	<u>CR</u> : kein Paraprotein bei EPHO und $\leq 5$ % Plasmazellen mit normaler Morphologie im KM <u>VGPR</u> : 90 % Reduktion des Paraproteins <u>PR</u> : 50 % Reduktion des Paraproteins oder 90 % Reduktion des Bence-Jones-Proteins (inkl. Patienten mit nur Bence-Jones-Protein) oder beides. <u>Rezidiv</u> : Wiederauftreten des Paraproteins, von KM-Infiltration oder beidem (bei Patienten mit CR) und 50 % Anstieg des Paraproteins (bei Therapieansprechen) über Plateau in 2 Proben (4 wöchiger Abstand).	-	62,2 / 51 (-)	-
Rosinol 2008	EBMT-1998-Kriterien [16] <u>nCR</u> : negative Elektrophorese mit positiver Immunfixation	40 / 11 (0,001)	-	-
a: bezogen auf die Patienten mit einer CR oder PR -: nicht genannt; CR: komplette Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; EPHO: Elektrophorese; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation) KM: Knochenmark; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.				

### 5.11.5 Subgruppen- und multivariate Analysen

Nur 1 Studie (Bruno 2007) berichtete eine multivariate Auswertung. Die beschriebene Analyse untersuchte jedoch keine Interaktion von prognostischen Variablen mit dem Therapieeffekt. In 1 Studie (Björkstrand 2011) wurde eine explorative Analyse für Patienten mit und ohne Deletion von Chromosom 13 für die Zielgrößen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben durchgeführt. Der Deletionsstatus wurde in 214 von 357 Patienten (60 %) erhoben. In beiden Subgruppen zeichnete sich zum Zeitpunkt von 60 Monaten wie bei dem gesamten Kollektiv ein Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens der Allo-Allo-RIC gegenüber (Auto-)Auto ab. Ein Interaktionstest wurde nicht berichtet.

### 5.11.6 Zusammenfassung

Eine Übersicht über die gefundenen Nutzen- und Schadensaspekte zeigt die Tabelle 72.

#### *Studienlage*

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 4 prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). In 1 Studie (Björkstrand 2011) wurde fakultativ die autologe Transplantation im Vergleichsarm entweder einfach oder zweifach durchgeführt. Die Transplantationen wurden in einem Zeitfenster zwischen 1998 und 2005 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 56 und 85 Monaten. In allen Studien wurden das Gesamtüberleben, das ereignisfreie bzw. progressionsfreie Überleben, die therapiebezogene Mortalität, die GVHD und das Therapieansprechen berichtet.

Von 3 weiteren Studien (BMT-CTN 0102 [42,43], DSMM-V [41], HOVON 50/54 [101,102]) mit insgesamt 1131 Patienten wurden nur Abstracts identifiziert. Von 2 dieser Studien (BMT-CTN 0102, HOVON 50/54) wurden Ende 2010 im Rahmen eines Kongresses finale Analysen vorgestellt, zu einer weiteren Studie wurde eine Interimsanalyse publiziert (DSMM-V). Studienberichte oder Manuskripte wurden auf Anfrage von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt. Somit wurden die Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Damit lagen für den überwiegenden Teil der relevanten Patienten keine ausreichenden Daten vor. Aufgrund dessen konnte kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

Die folgenden Abschnitte beziehen sich auf die beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial wurde für 1 Studie als niedrig (Bruno 2007) und für 2 Studien als hoch bewertet (Garban 2006, Rosinol 2008). Bei Björkstrand 2011 wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamt- und progressionsfreies Überleben als hoch

eingeschätzt. Björkstrand 2011 und Bruno 2007 entsprachen dem Prinzip einer sogenannten *genetischen Randomisierung*. In den beiden anderen Studien war die Zuteilung der Patienten in die Gruppen nicht klar dargestellt. Die Basischarakteristika zwischen den Behandlungsgruppen waren für die wichtigsten klinisch relevanten Risikofaktoren in allen Studien vergleichbar, zwischen den Studien zeigten sich Unterschiede.

#### *Gesamtüberleben*

Insgesamt ergab sich ein uneinheitliches Bild mit 1 statistisch signifikanten und 2 nicht signifikanten Ergebnissen zugunsten einer Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation (nach vorausgehender Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation. Ein Vorteil der Auto-Allo-RIC-Gruppe zeichnete sich bei Björkstrand 2011 erst nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ab: p-Wert des „Landmark-Log-Rank-Tests“ = 0,047. Bis zu diesem Zeitpunkt war ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe zu beobachten.

#### *Ereignisfreies, progressionsfreies Überleben*

Ähnlich wie bei Gesamtüberleben fand 1 Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Bruno 2007) einen statistisch signifikanten Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe bzgl. des ereignisfreien Überlebens. In den beiden anderen Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial (Garban 2006, Rosinol 2008) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das progressionsfreie Überleben wurde von Björkstrand 2011 und Rosinol 2008 berichtet. Die Auto-Allo-RIC-Gruppe bei Rosinol 2008 schnitt (nicht statistisch signifikant) besser als die (Auto-)Auto-Gruppe ab (nicht erreicht versus 31 Monate, p-Wert = 0,08). In der Björkstrand-2011-Studie zeigte sich wie beim Gesamtüberleben in der frühen Nachbeobachtungsphase (bis zu 23 Monaten) ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe. Bei längerer Nachbeobachtungszeit war ein Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe mit einem statistisch signifikanten Ergebnis für den Zeitpunkt von 60 Monaten zu beobachten.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in der Auto-Allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der Auto-Auto-Gruppe, ohne dass der Unterschied statistisch signifikant war. Für alle therapiebezogenen Todesfälle wurden in 1 Studie (Björkstrand 2011) statistisch signifikante Nachteile für die Auto-Allo-RIC-Gruppe berichtet ( $p < 0,001$ ). Sekundäre Neoplasien und tödliche Infektionen wurden nicht berichtet.

Der Anteil der akuten GVHD (Grad II–IV) und der chronischen GVHD (extensiv) in der Auto-Allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannweite von 11–43 % und 23–66 %. Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

Tabelle 72: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)

Studie	Studien- design	Verzerrungs- potenzial	Gesamt- überleben	Kombinierte Überlebenszielgrößen		Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
				EFS, PFS	TRM	GVHD	Sekundär- neoplasien	Infektionen	HRQoL
Björk- strand 2011	CCT <sup>a</sup>	niedrig (hoch: Gesamt-, progressionsfreies Überleben)	↗ <sup>b</sup>	↗ <sup>c</sup>	↓	↘	–	–	–
Bruno 2007	CCT <sup>a</sup>	niedrig (hoch: unerwünsch- te Ereignisse)	↑	↑ <sup>d</sup>	↔	↘	–	–	–
Garban 2006	CCT	hoch <sup>e</sup>	↔	↔ <sup>d</sup>	↘	↘	–	–	–
Rosinol 2008	CCT	hoch <sup>e</sup>	↔	↔ <sup>cd</sup>	–	↘	–	–	–
Gesamtaussage			Keine Gesamtaussage, da Studienpool aufgrund unpublizierter Daten relevant unvollständig						
<u>Studienaussage:</u>									
↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle									
↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)									
↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz									
a: genetisch randomisierte Studie									
b: Angabe der Signifikanz nicht für den gesamten Beobachtungszeitraum vorhanden									
c: PFS									
d: EFS									
e: Einstufung für alle Zielgrößen gleich									
–: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; EFS / PFS: ereignisfreies / progressionsfreies Überleben; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; TRM: therapiebezogene Mortalität									

## 6 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.7. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten 6.1 bis 6.6 noch nicht adressiert wurden.

### 6.1 Erstlinientherapie versus Salvage-Therapie, Heilung versus Kontrolle

Die auftragsgemäße Fragestellung dieses Berichts (siehe Abschnitt 2) lautete, den Nutzen der Stammzelltransplantation in verschiedenen Variationen beim Krankheitsbild des Multiplen Myeloms zu untersuchen. Dabei wurde die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation auf den Vergleich verschiedener autologer Transplantationsstrategien beschränkt. Diese Fokussierung der Fragestellung geht konform mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien zur Behandlung eines Multiplen Myeloms [7,19,104]. So wird in diesen als Standardtherapie für behandlungsbedürftige Patienten jüngeren Alters ( $\leq 65$ –70 Jahre) eine autologe Stammzelltransplantation als Therapie der 1. Wahl empfohlen.

Die systematisch recherchierte Studienlage zu den allogenen Stammzelltransplantationsstrategien erlaubte mit Ausnahme eines aus 2 Studien abgeleiteten (von den Autoren nicht intendierten) Vergleichs der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender mit einer nicht myeloablativen Chemotherapie ausschließlich den Vergleich verschiedener Transplantationsvarianten untereinander. Folglich blieben die Aussagen dieses Berichts weitgehend auf den Zusatznutzen unterschiedlicher Stammzelltransplantationsstrategien beschränkt.

Zwei Aspekte blieben folglich mehr oder weniger unberücksichtigt, die Einfluss auf die Bewertung der Ergebnisse nehmen könnten:

#### *Heilung oder Kontrolle*

Beim Multiplen Myelom wurden 2 grundsätzlich unterschiedliche Behandlungsziele diskutiert, die z. B. von Rajkumar 2008 auf die Frage *Heilung oder Kontrolle* zugespitzt wurde [105]. Sollen Patienten mit verschiedensten Medikamenten und Multitransplantations-Kombinationen therapiert werden, mit dem Ziel, potenziell eine Subgruppe dieser Patienten heilen zu können, wohl wissend, dass das Risiko unerwünschter Wirkungen und die Einflüsse auf die Lebensqualität substanziell sind? Mit *Heilung* ist hier eine (definierte) verlängerte komplette Response gemeint, was als *operational cure* bezeichnet wird [106]. Oder sollte das Multiple Myelom als eine chronische unheilbare Erkrankung angesehen werden (für die es im Allgemeinen auch heute noch gehalten wird) mit dem Ziel der Krankheitskontrolle? Unter Ausnutzung der am wenigsten toxischen Behandlungsverfahren könnte damit eine Balance zwischen Effektivität und Lebensqualität erreicht werden, wobei aggressivere Therapieverfahren erst später verwandt werden könnten.

Falls Heilung das primäre Ziel ist, müssen möglichst früh im Krankheitsverlauf alle malignen Zellen mit der bestmöglichen Medikamentenkombination eliminiert werden. Diejenigen Patienten, die beispielsweise eine Dreierkombination (z. B. Melphalan, Prednison, Bortezomib [7]) erhalten, werden vermutlich mehr unerwünschte Wirkungen erleiden als solche mit einer Zweifachkombination (z. B. Melphalan, Prednison). Für den Heilungserfolg ist dann eine CR, d. h. komplette Remission, essenziell. Obgleich das Erreichen einer CR als günstiger prognostischer Faktor angesehen wird, ist keineswegs nachgewiesen, dass bei einem ansonsten gut auf eine Therapie ansprechenden Patienten das alleinige Ziel einer CR mithilfe diverser Therapiemodifikationen relevant ist. Eine komplette Remission ist nicht konsistent mit einem höheren Gesamtüberleben assoziiert. So fand sich im Abschnitt 5.5<sup>11</sup> bzgl. des Gesamtüberlebens ein Nachteil bei numerisch vergleichbaren Raten hinsichtlich einer kompletten Remission und im Abschnitt 5.7<sup>12</sup> ging ein numerischer Überlebensnachteil mit einer numerisch vorteilhaften Response bzgl. CR / nCR einher. Zudem könnte der Versuch, eine CR mit aggressiveren und toxischeren Therapiestrategien zu erzielen, Schaden induzieren. Weiterhin ist eine nach Standardkriterien definierte CR beim Multiplen Myelom (technisch durch die minimale Nachweisgrenze noch vorhandener Tumorzellklone limitiert) nicht gleichzusetzen mit der Elimination des Klons und entspricht damit zwar einer maßgeblichen Tumorreduktion, aber keinem *validen* Surrogat für Heilung [107]. Schließlich erscheint das Multiple Myelom nicht als eine zytogenetisch einheitliche Erkrankung. Das relativiert die Bedeutung einer bloßen Tumorzellreduktion ebenfalls, wenn beispielsweise die Tumorzellreduktion (als klinische CR gemessen) mit einer Selektion multiresistenter Zelllinien einhergeht. Wenn es dennoch bei einer schon anfänglich maximierten Therapie zu einem (bei diesem Krankheitsbild nicht unwahrscheinlichen) Rückfall kommt, stehen dann möglicherweise weniger Optionen für eine Salvage-Therapie zur Verfügung. Falls Krankheitskontrolle primär angestrebt wird, da Heilung in einem gegebenen Einzelfall als nicht wahrscheinlich angesehen wird, macht ein Therapiebeginn mit z. B. 2 Medikamenten Sinn, da ein drittes therapeutisches Prinzip für ein Rezidiv reserviert werden kann.

Für die Durchführung klinischer Studien beim Multiplen Myelom erscheint es wichtig, beide Behandlungsphilosophien zu berücksichtigen: Einige Patienten werden ein potenziell kuratives Verfahren unabhängig vom Schadensrisiko begrüßen, andere werden über die Balance zwischen Lebensqualität und Gesamtüberleben nachdenken und nicht gewillt sein, für eine potenzielle Heilung ihre Lebensqualität in einem relevanten Umfang zusätzlich einzuschränken. Es wäre wichtig, über klinische Studien zu verfügen, die für beide Patientenpräferenzen die notwendige Entscheidungsgrundlage schaffen, indem verlässliche Ergebnisse zum (Langzeit-)Überleben und zur Lebensqualität erhoben werden. Beispiele für derartige Studien außerhalb des Transplantationssettings existieren bereits [108].

---

<sup>11</sup> Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

<sup>12</sup> Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Vor dem Hintergrund der Kontroverse Heilung versus Kontrolle bekommen Ergebnisse zur Lebensqualität ein höheres Gewicht, da durch sie die Abwägung zwischen den Behandlungsphilosophien auf eine verlässlichere und objektivere Basis gestellt würde. Möglicherweise liegt hierin begründet, warum in den Studien dieses Berichts der Aspekt der Lebensqualität nicht adressiert wurde, da die Stammzelltransplantation überwiegend den kurativen Ansatz verfolgt.

Letztlich musste die Facette der *Krankheitskontrolle* aufgrund der eingengten Fragestellung in diesem Bericht unbeschrieben bleiben.

#### *Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation als Komparator*

Die Bedeutung des Komparators „Strategie mit autologer Stammzelltransplantation“ war schwer einschätzbar. Die Leitlinienempfehlungen zur autologen Stammzelltransplantation als Standardtherapie basieren z. T. auf Studien, die aus einer Zeit vor der Verwendung neuartiger Therapeutika stammten. Auch vor dem Jahr 2000 zeigten die Studien keinen eindeutigen Vorteil zugunsten der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie. Eine systematische Übersicht aus dem Jahr 2007 [109] fasste 9 RCTs für den Vergleich der myeloablativen autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen (= nicht myeloablativen) Behandlung zusammen. Die eingeschlossenen Studien datierten aus den Jahren bis 2000. Die Autoren fanden insgesamt keinen Vorteil für die autologe Stammzelltransplantation bezüglich des Gesamtüberlebens. Allerdings unterlagen die aggregierten Ergebnisse einer hohen Heterogenität ( $I^2 = 71\%$ ). Die Autoren beschrieben diese Ergebnisse als robust gegenüber verschiedenen Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen. Die Analyse zeigte zwar einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, gleichzeitig erwies sich die transplantationsbedingte Mortalität deutlich erhöht. Die Autoren schlussfolgerten, dass es vernünftig sei, auch alternative Therapieoptionen als Erstlinientherapie zu untersuchen.

Wie sich dieser Vergleich im Kontext neuer Substanzen darstellt, ist noch wenig untersucht. Möglicherweise haben Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib das Potenzial, alleine oder in Kombination als Behandlungsstrategie ohne Stammzelltransplantation bei älteren Patienten effektiv zu sein [110,111]. Beobachtungen aus nicht randomisierten Vergleichen, die solche Substanzen im Rahmen der Induktionstherapie eingesetzt haben, zeigten, dass sich auch bei den Patienten, die im weiteren Verlauf keine Konsolidierungstherapie erhalten hatten, ähnliche Überlebensraten bzw. progressionsfreies Überleben zeigten wie bei den Patienten mit beispielsweise einer Tandemtransplantation [110].

So gesehen ist es nur folgerichtig, dass ein (numerisch) gleiches Verhältnis von Nutzen und Schaden je nach Ziel der Behandlung (*Heilung* oder *Kontrolle*) unterschiedlich gewichtet werden kann. Dieser Aspekt gewinnt im Zusammenhang mit den Ergebnissen zu Transplantationsstrategien mit Hochdosis-Therapien an Bedeutung und wird an entsprechender Stelle aufgegriffen.

## 6.2 Aus den eingeschlossenen Studien resultierender Informationskörper

Alle Darlegungen des vorliegenden Berichtes beziehen sich mehrheitlich auf das Setting einer Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms mithilfe verschiedener Stammzelltransplantationsstrategien. Da im Rahmen einer Salvage-Behandlung noch stärkere Variationen bzgl. potenzieller Effektmotifikatoren bzw. Störgrößen bestehen (z. B. verschiedene Patientenpopulationen hinsichtlich Risikoprofil, prognostische Indikatoren, Anzahl vorangegangener Behandlungen, verschiedene Induktions-, Konditionierungs- und Erhaltungstherapien), sind ohne das Vorliegen (durchaus durchführbarer) kontrollierter klinischer Studien einzelne Ergebnisse nicht mit hinreichender Sicherheit einem bestimmten Verfahren zuzuordnen.

In der Gesamtschau aller im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien muss konstatiert werden, dass die Informationslage bei einer Erkrankung wie dem Multiplen Myelom, die zu den häufigsten Indikationen für eine Stammzelltransplantation weltweit zählt, substantielle Defizite aufwies. In den 9 für diesen Bericht untersuchten Vergleichen verschiedener Ansätze einer Stammzelltransplantation fanden sich nur 8 von 16 Studien (davon 2 randomisierte Studien im Unterschied zu sog. genetisch randomisierten Studien), die in einem kontrollierten klinischen Design die entsprechende Untersuchungsfrage primär evaluierten. Bei den übrigen 8 Studien handelte es sich um Kohortenstudien mit teilweise prospektiven Anteilen, 1 Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, 2 Vergleichen zwischen 2 unterschiedlichen Studien und 2 Registerstudien.

Für die im Bericht definierten Vergleiche fanden sich keine Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern.

Der Einschluss von Studien wurde gemäß der Berichtsmethodik a priori so festgelegt, dass für jeden infrage kommenden Vergleich die Untergrenze für die noch akzeptierte Studienevidenz getrennt festgelegt wurde. Dabei wurde innerhalb einer vorab festgelegten Hierarchie an Studiendesigns dem Prinzip gefolgt, nur Studien mit designbedingt vergleichbarem Verzerrungspotenzial (innerhalb der gleichen Hierarchiestufe) einzuschließen. Dies führte dazu, dass sich die Studiendesigns je nach Vergleich unterschieden (ausschließlich randomisierte Studien bzw. prospektiv vergleichende Studien, Kohortenstudien mit zumindest prospektiven Anteilen, retrospektive Kohortenstudien und Registerstudien, keine Studien).

Ein weiterer Umstand, der zum Ausschluss von einigen Studien führte, lag in der Publikationsqualität begründet. Hier sah die vorab festgelegte Methodik vor, dass einzuschließende Publikationen den entsprechenden Standards zur Berichterstattung von Studienergebnissen entsprechen mussten. Da die Ergebnisse aus Studien, die nur als Abstract-Publikationen bzw. als Vortragsfolien verfügbar waren, nicht eindeutig interpretiert werden konnten, wurden diese nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Hinter der Einstufung einiger Studien als *Studien mit prospektiven Anteilen* verbergen sich Studien, die beispielsweise anhand der in den Publikationen verfügbaren Informationen nicht eindeutig als ausschließlich prospektiv eingestuft werden konnten. Beispielsweise war dies

der Fall, wenn zwar ersichtlich war, dass das Patientenkollektiv im Rahmen des Therapieprotokolls prospektiv definiert wurde, aber unklar blieb, ob die überprüfte(n) Hypothese(n) vorab geplant worden war(en) (z. B. wenn Angaben zur Fallzahlplanung fehlten). In diesen Fällen wurden die Studien als *Studien mit prospektiven Anteilen* eingestuft.

Eine Reduzierung der Mindestanforderungen über einen retrospektiven Vergleich hinaus wurde (wie im Berichtsplan festgelegt) auf den begründeten Verdacht eines dramatischen Effekts beschränkt. Für einen solchen Effekt fanden sich im Laufe der Berichtserstellung keine Anhaltspunkte.

Ein großes Defizit aller in dem vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien ist die Tatsache, dass keine Informationen bzgl. der Lebensqualität vorlagen (s. u.).

### 6.2.1 Autologe Mehrfachtransplantationen

Im Falle der autologen Stammzelltransplantation bedeutet eine mehrfache oder Tandemtransplantation (im Fall von 2 konsekutiv geplanten Transplantationen) eventuell unter Hinzunahme neuartiger medikamentöser Prinzipien (vor, während und nach der autologen Transplantation) ein vielversprechendes therapeutisches Herangehen, falls Heilung (im Sinne einer *operational cure*) als primäres Ziel angestrebt wird. Andererseits gibt es Strategien einer oralen Langzeittherapie unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen bzgl. des Zeitpunkts (früh vs. bei Rezidiv) und der Anzahl (1 vs. 2) der Transplantate [112]. Falls Krankheitskontrolle in erster Linie angestrebt wird, dann sollte ein Behandlungsalgorithmus in Betracht gezogen werden, der die Patientenbedürfnisse, -Ziele und -Einstellungen in die Balance zwischen Gesamtüberleben und Lebensqualität einbezieht.

Zur Behandlungsstrategie mit einer autologen Mehrfachtransplantation fanden sich keine Studien, die diese mit einer einfachen allogenen Stammzelltransplantation verglichen hatten. Die vorliegenden Studien verglichen ausschließlich eine autologe Tandemtransplantation mit einer autologen Einfachtransplantation oder mit einer Hybrid-Transplantation (autologe + allogene Stammzelltransplantation). Für den Vergleich der einfachen mit der zweifachen autologen Stammzelltransplantation fanden sich die einzigen *randomisierten* (im Unterschied zu sog. *genetisch* randomisierten) Studien des ganzen Berichts. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass lediglich 2 Studien (Cavo 2007, Attal 2003) als Informationsbasis zur Verfügung standen. Die Daten von weiteren 3 Studien (DSMM-I [32,33], GMMG-HD2 [34-36], MAG95 [37,38]) wurden nur im Rahmen von Kongressbeiträgen publiziert und damit nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen (siehe unten).

Eine Metaanalyse von Kumar et al. [113] schloss für diesen Vergleich 6 Studien ein, von denen 4 Studien vom vorliegenden Vorbericht ausgeschlossen wurden: GMMG-HD2 und MAG95 (siehe oben) lagen nur als Vortragspublikation vor, die nicht den Standards der Berichterstattung vergleichender Studien [27-29] entsprachen. Weiterhin wurde die Studie von Sonneveld et al. [82] aus diesem Bericht ausgeschlossen, bei der zwar im Interventionsarm 2 x 70 mg/m<sup>2</sup> Melphalan verabreicht wurde (entsprechend der maximalen Dosis, die

einernicht myeloablativen Chemotherapie noch zugeschrieben wird), aber keine Tandem-Stammzelltransplantation durchgeführt wurde<sup>13</sup>. Die Publikation zu 1 Studie, die die Kombination einer einfachen autologen Stammzelltransplantation mit einer Thalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer autologen Tandemtransplantation untersuchte (Abdelkefi et al. [114]), wurde wegen unangemessener Datenerhebung inzwischen zurückgezogen [115].

Die Metaanalyse von Kumar et al. [113] kam zu dem Schluss, dass eine autologe Tandemtransplantation das Gesamtüberleben oder ereignisfreie Überleben nicht signifikant verbesserte, die behandlungsassoziierte Mortalität jedoch steigerte. Die Subgruppenergebnisse der Patienten mit (nahezu) kompletter Remission wurden derart interpretiert, dass andere Faktoren, die ein hohes Risiko bedeuten, wie z. B. Chromosomendeletionen, für das Ergebnis therapeutischer Effekte beim Multiplem Myelom noch bedeutsamer sein könnten. Stratifizierte Analysen für biologische und genetische Risikofaktoren lägen allerdings nicht vor. Individuelle Patientendatenanalysen aller vorhandenen randomisierten kontrollierten Studien könnten hier zusätzliche Erkenntnisse verschaffen.

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation gilt als Standardtherapie bei vielen Patienten mit Multiplem Myelom, allerdings ist auch dieses Interventionsprozedere nicht unwidersprochen. Eine Metaanalyse von 2007 empfahl auch bei Patienten, die Kandidaten für eine autologe Transplantation darstellen, andere Behandlungsoptionen zu berücksichtigen [109]. Beide Studien dieses Berichts verwendeten Therapieprotokolle ohne den Einsatz neuerer Substanzen. Vorläufige Daten neuerer Induktionsregime weisen auf höhere Therapieansprechraten als nach traditionellen Strategien hin. Weitere und längere Nachuntersuchungen müssen in Zukunft nachweisen, dass dieser Erfolg sich auch in verlängerten Überlebenszeiten oder zumindest nicht relevant schlechteren Überlebenszeiten und dafür besserer Lebensqualität widerspiegelt.

Der optimale Zeitpunkt, wann eine zweite (geplante oder Salvage) autologe Stammzelltransplantation nach durchgeführter erster autologer Transplantation erfolgen sollte, ist derzeit ungeklärt und aus der eingeschlossenen Studienevidenz nur eingeschränkt ableitbar. Ein Hinweis ergibt sich aus einer Responder-Analyse der Attal-2003-Studie, in der das Gesamtüberleben getrennt für Patienten mit (Responder) und ohne (Non-Responder) eine mindestens sehr gute partielle Remission (very good partial response) nach erster autologer Transplantation ausgewertet wurde. Das Ergebnis wurde nicht in die Nutzenbewertung im Rahmen von Subgruppenanalysen aufgenommen, da die Analyse sich nicht an einem Patientencharakteristikum orientiert. Nur in der Non-Responder-Gruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich der zweifachen und einfachen autologen Stammzelltransplantation ( $p < 0,001$ ). Die 7-Jahres-Raten betrugen

---

<sup>13</sup> In der Studie ist zwar von einem „double intensive treatment“ die Rede, tatsächlich aber wurde laut Beschreibung der Studienpublikation nur eine einfache autologe Stammzelltransplantation intendiert.

43 % bzw. 11 %. Diese Ergebnisse lassen sich dahin gehend deuten, dass Patienten mit mindestens sehr guter partieller Remission eine 2. autologe Stammzelltransplantation zunächst erspart werden kann, was der derzeitigen Empfehlung der International Myeloma Working Group entspricht [116].

Mit Hinblick auf weniger belastbare Studienevidenz zeigte eine Auswertung des EBMT-Registers für Patienten mit einer (nahezu) kompletten Remission, dass eine zweite Transplantation eher im Rahmen eines Salvage-Settings denn als elektive Tandem-Stammzelltransplantation sinnvoll sein könnte [117]. Keine randomisierte kontrollierte Studie verglich bis dato eine autologe Zweit-Salvagetransplantation nach Rezidiv mit einer geplanten Erstlinien-Tandemtransplantation.

Zusätzlich zu den beiden in diesem Bericht bewerteten Studien, Attal 2003 und Cavo 2007, wurden die Ergebnisse von 3 randomisierten Studien (DSMM-I [32,33], GMMG-HD2 [34-36], MAG95 [37,38]) nur als Kongressbeiträge veröffentlicht. Insgesamt wurden in die Studien zum Vergleich der zweifach vs. einfach durchgeführten Stammzelltransplantation (Attal 2003, Cavo 2007, DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95<sup>14</sup>) 1528 Patienten eingeschlossen, davon 808, d. h. 53 %, in den noch nicht im Volltext publizierten Studien. Trotz Autorenanfrage wurden keine Studienberichte oder bisher nicht öffentlich zugängliche Manuskripte zur Verfügung gestellt. Die Studien wurden in den 90er-Jahren begonnen, die Rekrutierung wurde in allen Studien bis 2002 abgeschlossen. Allen 3 unpublizierten Studien ist gemeinsam, dass sie für die Zielgrößen Gesamt- und ereignisfreies Überleben keinen Vorteil der zweifachen autologen Stammzelltransplantation gegenüber der einfach durchgeführten berichten. Ein relevanter Publikationsbias kann damit nicht ausgeschlossen werden. Ein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen kann aufgrund dessen nicht festgestellt werden.

### **6.2.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender**

Die Studienlage zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern erwies sich als spärlich. Zwar wurden für den Vergleich mit autolog transplantierten Patienten 2 nicht randomisierte kontrollierte Studien (Kurivilla 2007, Mehta 1998) mit einem retrospektiven Studiendesign identifiziert, allerdings konnten diese nicht in den Bericht eingeschlossen werden. In der Studie Kurivilla 2007 wurden 14 Patienten mit nicht verwandtem Spender und 58 Patienten mit Geschwisterspender untersucht. Die Endpunkte wurden nur für die Gesamtzahl von 72 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation dargestellt. Eine separate Darstellung der Endpunkte für Patienten mit nicht verwandten Spendern wurde nicht berichtet. In der Studie Mehta 1998 wurden 7 Patienten mit nicht verwandtem Spender und 35 Patienten mit Geschwisterspender untersucht. Die Endpunkte wurden für die Gesamtzahl von 42 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation

---

<sup>14</sup> Die Patientenzahlen zu den Studien DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95 wurden folgenden Publikationen entnommen: DSMM-I [33], GMMG-HD2 [35], MAG95 [38].

dargestellt. Eine separate Darstellung der Endpunkte für Patienten mit nicht verwandten Spendern erfolgte ebenfalls nicht. Aufgrund der fehlenden Darstellung von Ergebnissen für die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern wurden beide Studien nicht in den Bericht eingeschlossen.

In 1 Studie, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (Crawley 2007), ergab eine multifaktorielle Analyse, dass bei der allogenen Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung die Verwendung eines Transplantats von einem nicht verwandten Spender ein statistisch signifikanter negativer prognostischer Faktor ist. Eine weitere in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie (Shaw 2003), die den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit myeloablativer vs. dosisreduzierter Konditionierung beschrieb, schloss nur Patienten mit nicht verwandtem Spender ein, sodass mangels Vergleichsgruppe keine Aussage zum Nutzen der Transplantation mit nicht verwandtem Spender abgeleitet werden konnte.

Die geringe Anzahl an Studien hat evtl. mit der geringen Anzahl von infrage kommenden Patienten zu tun. Aufgrund restriktiver Indikationsbeschränkung (in der Regel jüngere Patienten < 55–60 Jahre) mit weniger Komorbiditäten und der oft fehlenden Verfügbarkeit eines passenden HLA-kompatiblen Spenders kommen nur ca. 10 % der Myelompatienten für diese Therapieoption infrage [118]. Zusätzlich finden sich in aktuellen Leitlinien eher zurückhaltende oder keine Empfehlungen für die allogene Stammzelltransplantation bzw. die myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation [7,104,119].

Inwieweit die Spenderquelle der transplantierten Stammzellen das Behandlungsergebnis beeinflusste, ist vor dem Hintergrund der ohnehin begrenzten Verfügbarkeit von verwandten Spendern eine wichtige Fragestellung. Eine Auswertung des EBMT-Registers (Crawley 2007) zeigte möglicherweise unterschiedliche Raten für eine akute GVHD Grad II–IV zuungunsten der nicht verwandten Spender. Auch diese Frage konnte mit dem vorliegenden Bericht nicht beantwortet werden, es fanden sich keine vergleichenden Studien. Zwar wurden über die Literaturrecherche 5 Fallserien mit Einzelfallbeschreibungen zur allogenen Stammzelltransplantation identifiziert, jedoch wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials solcher Vergleiche gemäß dem vorab spezifizierten methodischen Vorgehen (siehe Abschnitt 4.1.4) von einem Post-hoc-Vergleich abgesehen.

Im Rahmen der Nachrecherche wurden darüber hinaus 2 Studien [120,121] zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem versus verwandtem Spender identifiziert, die bisher nur als Kongressbeitrag veröffentlicht wurden und die zum Teil widersprüchliche Ergebnisse berichteten. 1 Studie untersuchte in einem prospektiven Studiendesign die Ergebnisse von verwandten und nicht verwandten Spendern bei der Hybrid-Stammzelltransplantation bestehend aus autologer und allogener Transplantation verglichen hat [120]. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 40 Monaten ergaben sich keine Unterschiede für das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben (getrennte Schätzer für die Behandlungsgruppen bzw. p-Werte wurden nicht angegeben). Die Unterschiede in der

Rezidivrate nach 5 Jahren waren nicht statistisch signifikant (36 % [verwandte Spender] vs. 44 % [nicht verwandte Spender],  $p = 0,6$ ), die nicht rezidivbedingte Mortalität nach 1 Jahr zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (17 % vs. 21 %,  $p = 0,35$ ). Darüber hinaus ergaben sich nach Aussage der Autoren keine Unterschiede in den GVHD-Raten ( $p$ -Werte wurden nicht berichtet). Pfrepper et al. [121] beschrieben dagegen in einer Machbarkeitsstudie, die ebenfalls bisher nur als Kongressabstract veröffentlicht wurde, dass die 5-Jahres-Rate im progressionsfreien Überleben deutlich höher war in der Behandlungsgruppe mit nicht verwandtem Spender ( $14 \pm 8$  % [verwandte Spender] vs.  $34 \pm 12$  % [nicht verwandte Spender])<sup>15</sup>, was die Autoren auf die erniedrigte Rezidivrate in dieser Gruppe zurückführten.

Von anderen hämatoonkologischen Krankheitsentitäten existieren Befunde, dass in neueren Studien keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich z. B. des erkrankungsfreien Überlebens und der transplantationsbezogenen Mortalität im Vergleich verwandter vs. nicht verwandter Spender bei einer allogenen Stammzelltransplantation auftraten [122]. Unter Berücksichtigung wesentlicher Risikoindikatoren wie HLA-Matching, Alter, Cytomegalievirus-Status und Geschlecht stellen nicht verwandte, durch hochauflösende HLA-Typisierung selektierte Spender eventuell genauso gute Kandidaten wie Geschwisterspender insbesondere bei einer allogenen Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung dar [123]. Zusammengenommen eröffnet dies die Möglichkeit, die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation in randomisierten Studien künftig zu evaluieren [124].

### **6.2.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender**

#### *Vergleich mit autologer Stammzelltransplantation*

Für diesen Vergleich wurden 7 nicht randomisierte Studien gefunden, 2 kontrollierte Studien und 5 Kohortenstudien, die zumindest prospektive Anteile aufwiesen (zum Aspekt prospektiver Anteile in Studiendesigns siehe Diskussionsabschnitt 6.2). Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Endpunktebene als auch auf Studienebene für alle Studien und Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Die Berichterstattung von Effektschätzern zu Überlebenszeiten nach Transplantation erwies sich in den 7 eingeschlossenen Studien zu diesem Vergleich als sehr unterschiedlich. Für den Vergleich der Studien wurde folglich das Hazard Ratio aus den Angaben der Studien errechnet (sofern keine quantitativen Effektmaße berichtet wurden), welches auch indirekt aus Angaben in den Publikationen (z. B. aus Kaplan-Meier-Kurven) abgeleitet bzw. geschätzt werden konnte und ein Maximum der in den Studien enthaltenen Informationen ausnutzte. Der Vergleich der eingeschlossenen Studien zur myeloablativen allogenen versus autologen Stammzelltransplantation zeigte für die allogene Stammzelltransplantation einen erheblichen Nachteil in Bezug auf das Gesamtüberleben (Bereich des Hazard Ratios 1,70–5,47). Alle Effektschätzer auf Studienebene favorisierten die autologe Stammzelltransplantation. In der

---

<sup>15</sup> Das Streuungsmaß wurde nicht angegeben.

Studie S9321 wurde der allogene Transplantationsarm vorzeitig wegen einer ungewöhnlich hohen Mortalität nach 3 Monaten abgebrochen (mehr als 50 % der Patienten verstarben innerhalb der ersten 3 Monate).

Die Haupttodesursachen nach einer myeloablative allogenen Transplantation sind schwere Infektionen, oft in Kombination mit einer schweren GVHD. Bessere supportive Behandlungsmaßnahmen, wie neuere Antibiotika und effektivere GVHD-Präventionsmethoden, aber auch insbesondere Fortschritte in der immungenetischen Spenderauswahl, wurden als Grund für eine Verbesserung der Ergebnisse nach myeloablative allogener Transplantation genannt, wie ein EBMT-Vergleich von Transplantationen vor und nach 1994 zeigte [125]. Diese Verbesserung der transplantationsbezogenen Mortalität von 46 % auf 30 % wurde von anderen Autoren auf eine bessere Patientenselektion, insbesondere auf eine Transplantation in einem früheren Stadium des Krankheitsverlaufes zurückgeführt [126]. Einige Patienten können eventuell mit einer allogenen Stammzelltransplantation „geheilt“ werden. Der frühzeitig terminierte Studienarm der US-Intergroup-S9321-Studie zeigte zwar ein Plateau der Überlebenskurve bei 39 %, war allerdings gleichzeitig mit einer behandlungsassoziierten Einjahresmortalität von ca. 53 % assoziiert und verdeutlicht damit das sogenannte *allogene Dilemma* [127] zwischen Hoffnung auf eine lang anhaltende Remission und der Gefahr einer hohen frühzeitigen, therapiebedingten Mortalität. So verwundert es nicht, dass die International Myeloma Working Group in ihrem Consensus Statement bzgl. des aktuellen Stands der allogenen Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom aus dem Jahr 2010 [128] diese Therapieoption nur im Rahmen klinischer Studien empfiehlt<sup>16</sup>, und dies auch nur für die Variante mit dosisreduzierter Konditionierung.

#### *Vergleich mit nicht myeloablative Chemotherapie*

Für diesen Vergleich fanden sich 2 Studien (HOVON 24, S9321), die dem Design einer nicht randomisierten klinisch kontrollierten Studie entsprachen. Bei beiden Studien handelte es sich um einen nicht randomisierten Vergleich eines auf Spenderverfügbarkeit basierenden allogenen Stammzelltransplantationsarms mit einem nicht myeloablative Chemotherapiearm, der in beiden Studien jeweils aus einem randomisierten Vergleich einer autologen Stammzelltransplantation mit einer Chemotherapie stammte. Derselbe Arm bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation wurde zusätzlich auch für den Vergleich allogene Stammzelltransplantation mit der autologen Transplantation (siehe oben) herangezogen. Die Hazard Ratios beider Studien (indirekte Schätzung des Hazard Ratios auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven) zeigten beim Gesamtüberleben jeweils einen deutlichen Nachteil für die allogene Stammzelltransplantation (jeweils allogene Stammzelltransplantation versus nicht myeloablative Konditionierung, HOVON 24: HR = 2,53, 95 %-KI [1,68; 3,83]; S9321: HR = 6,36, 95 %-KI [3,33; 12,14]). Auch hier stand das Ergebnis im Zusammenhang mit der hohen behandlungsassoziierten Mortalität, die bei der Studie S9321, wie oben bereits erwähnt, zum

---

<sup>16</sup> “New strategies are necessary to make Allo-SCT safer and more effective for patients with MM. Until this is achieved, Allo-RIC in myeloma should only be recommended in the context of clinical trials.” [128]

vorzeitigen Abbruch des Behandlungsarms mit allogener Stammzelltransplantation führte. Gerade dieser Behandlungsarm imponiert in den Kaplan-Meier-Kurven als Plateau über den Zeitraum von 4–10 Jahre nach Studienbeginn. Die Konfidenzintervalle zeigten für das 7-Jahres-Überleben (Gesamtüberleben im Interventionsarm 39 %, 95 %-KI [23; 55], 14 Personen unter Risiko) die Unsicherheit in der Schätzung der Überlebenschancen zu späten Zeitpunkten. Somit kann die optisch imponierende Abflachung der Kaplan-Meier-Kurve durchaus zufällig sein. Ein Hinweis für einen Überlebensvorteil bei längerer Nachbeobachtungszeit ließ sich hieraus nicht ableiten.

#### *Interpretation von Studiendesigns im Zusammenhang mit allogenen Stammzelltransplantationen*

Zu beiden Fragestellungen wurden insgesamt 7 Studien gefunden, von denen die meisten (HOVON 24, S9321, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001) eine designbedingte Besonderheit zeigten, die mindestens ein erhebliches und vor allem schwer zu adjustierendes Verzerrungspotenzial mit sich bringen. Diese Studien definierten für die zu vergleichenden Gruppen jeweils unterschiedliche Einschlusskriterien bzgl. des Alters und / oder der Begleiterkrankungen. Das führte in Folge zu einer systematischen Strukturungleichheit bereits am Ausgangspunkt der Studie, die zu schwer oder gar nicht mehr interpretierbaren Vergleichen führten: Zugespitzt wurden jüngere und gesündere Patienten unter allogener Stammzelltransplantation mit älteren und kränkeren Patienten unter autologer Transplantation (bzw. unter Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation) verglichen – ein Vergleich, dessen Aussagekraft zweifelhaft erscheint, sofern nicht zusätzliche Informationen zur Verfügung stehen, die über die vorliegende Beschreibung der Originalpublikationen hinausreichen. Folglich ließen sich aus solchen Studien nicht ohne Weiteres belastbare Aussagen zum Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation ableiten. Eine einfache Lösung dieser Problematik wäre eine Auswertung der für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen altersbeschränkten Patienten gewesen, wie dies beispielsweise von Goldstone und Mitarbeitern für eine sehr ähnlich designte Studie (in der Indikation Akute lymphatische Leukämie) vorgenommen wurde [129].

Allerdings erschien die Annahme, dass für ältere und kränkere Patienten ein höheres Schadenspotenzial im Zusammenhang mit der allogenen Stammzelltransplantation zu erwarten sein dürfte, nicht allzu spekulativ – eine Erwartung, die offensichtlich auch Rationale entsprechender Leitlinienempfehlungen gewesen sein dürfte [7]. Unter dieser Annahme wurden die gefundenen Ergebnisse, die sich konsistent bzgl. zweier Vergleichsbehandlungen (autologe Stammzelltransplantation und Chemotherapie) in einer relevanten Größenordnung zeigten, so interpretiert, dass für den unverzerrten Effekt (bei gegebener Strukturgleichheit bzgl. des Patientenalters und der Begleitbehandlungen) eine noch größere Unterlegenheit als ohnehin schon beobachtet zu erwarten wäre. Somit lieferten die gefundenen Ergebnisse zumindest einen Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation, die für die Patienten von großer Bedeutung sein könnte.

#### **6.2.4 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative allogene Stammzelltransplantation**

Die hohe behandlungsassoziierte Mortalität, die überwiegend auf einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion beruhte, führte dazu, dass eine konventionelle myeloablative allogene Transplantation für die meist älteren Myelompatienten unakzeptabel erschien, obgleich sie die derzeit einzige *potenziell* kurative Methode darstellte. Konsequenterweise wurden Verfahren mit einer allogenen Transplantation nach einer dosisreduzierten Konditionierung entwickelt. Basierend auf der Idee, dass der Transplantat-gegen-Myelom-Effekt eventuell wichtiger ist als die Intensität des Konditionierungsschemas, wurden dosisreduzierte Konditionierungsverfahren entwickelt, die eher eine Immunsuppression denn Zytoreduktion anstreben [130]. Theoretisch sollte damit der Transplantat-gegen-Myelom-Effekt unter Vermeidung einer hohen transplantationsassoziierten Mortalität zur Wirkung kommen. Frühe Studien wiesen nach, dass ein zuverlässiges Donor-*Engraftment* nach allogener Stammzelltransplantation mit geringen Bestrahlungsdosen von 2 Gy und einer Kombination zweier Immunsuppressiva möglich ist [131,132]. Zusätzliche Immunsuppressionen wurden v. a. durch die Hinzugabe von Fludarabin oder intermediären Melphaladosen von etwa 100–160 mg/m<sup>2</sup> erzielt. Andere Verfahren benutzten Cyclophosphamid oder Busulfan, auch in Kombinationen mit Fludarabin. Insgesamt deuteten die Studienergebnisse jedoch an, dass beim Multiplen Myelom der Transplantat-gegen-Myelom-Effekt, vor allem bei dosisreduzierter Konditionierung, nur mäßig ausgeprägt ist und es zusätzlicher Strategien bedarf, die das Therapieansprechen nach Transplantation verbessern [133]. Abgesehen von der sich über ein breites Spektrum erstreckenden Intensität des Konditionierungsregimes spielen für die therapieassoziierte Mortalität weitere Faktoren wie Zeitpunkt der (dosisreduzierten) Konditionierung, chemorefraktäre Erkrankung und schlechter Allgemeinzustand eine Rolle [76].

Für den Vergleich einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer myeloablativen Stammzelltransplantation wurden 3 Studien identifiziert (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003). Dabei handelte es sich um 2 retrospektive Registerstudien und einen Vergleich mit einer historischen Kontrolle. Das Ziel einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung besteht, wie oben angedeutet, in der Reduktion der behandlungsassoziierten Mortalität bei gleichzeitiger Erhaltung des Transplantat-gegen-Myelom-Effekts.

In den 3 eingeschlossenen Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung hinsichtlich der therapieassoziierten Mortalität und der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (1 Studie). Doch die entscheidende Frage, ob sich dies auch in einem verbesserten Gesamtüberleben niederschlägt, konnte auf Basis dieser Studien nicht beantwortet werden. Das Gesamtüberleben erwies sich in 2 Studien statistisch signifikant besser zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung, 1 Studie fand keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch fiel dieser numerisch zuungunsten der dosisreduzierten Konditionierung aus. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens lagen

die Ergebnisse von 2 Studien vor, die – jeweils statistisch signifikant – unterschiedliche Transplantationsstrategien im Vorteil sahen. Vor dem Hintergrund einer Vielzahl unterschiedlicher und kaum kontrollierbarer verzerrender Einflüsse bei retrospektiven Registerevaluierungen bzw. bei einem Vergleich mit einer historischen Kontrolle ist eine Basis für eine verlässliche Einschätzung des Stellenwerts der jeweiligen Transplantationsstrategie hier nicht gegeben.

Hier wären randomisierte Studien notwendig und auch vergleichsweise problemlos möglich, die in beide Behandlungsgruppen Patienten einschließen, die auch für eine myeloablative Konditionierung geeignet sind.

### **6.2.5 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation**

Bei der kombinierten autologen und allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung werden die beiden therapeutischen Herangehensweisen der Stammzelltransplantation kombiniert: die Hochdosischemotherapie einerseits und der potenzielle Transplantat-gegen-Myelom-Effekt andererseits. Davon versprach man sich eine geringere behandlungsassoziierte Mortalität. Für den Vergleich einer solchen Kombination aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer autologen Tandemtransplantation konnten 3 kontrollierte klinische Studien identifiziert werden. Zusätzlich wurde 1 Studie eingeschlossen, in der die Kombination aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit der autologen Transplantation verglichen wurde, wobei Letztere nach Entscheidung des behandelnden Zentrums entweder einfach oder zweifach ausgeführt werden konnte. Die Ergebnisse für die einfache und zweifache autologe Stammzelltransplantation wurden nicht getrennt berichtet. In allen eingeschlossenen Studien wurden die Patienten je nach Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders (meistens Geschwisterspender) den jeweiligen Interventionsgruppen zugeteilt.

Die Studien Bruno 2007 und Björkstrand 2011 wurden als einzige den Anforderungen an eine *genetische Randomisierung* gerecht (siehe Abschnitt 4.1.4). Bei Bruno 2007 zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation. Bei Björkstrand 2011 lag bis zu einer Beobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der Auto-Auto-Gruppe vor. Ab einer Beobachtungszeit von 36 Monaten konnte dann ein statistisch signifikanter Vorteil der Auto-Allo-Gruppe gezeigt werden. Ähnlich wie bei dem Gesamtüberleben berichtete Bruno 2007 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe bzgl. des ereignisfreien Überlebens. In der Björkstrand-2011-Studie war bei längerer Nachbeobachtungszeit ein Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe mit einem statistisch signifikanten Ergebnis für den Zeitpunkt von 60 Monaten zu beobachten. Bis zu einem Zeitpunkt von ca. 23 Monaten lag ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe vor.

Eine finale Analyse einer weiteren prospektiven Studie wurde 2010 von der HOVON-Gruppe als Kongressbeitrag präsentiert (HOVON 50/54 [101,102]). Nach median 60 Monaten Nachbeobachtung zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen bzgl. des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen, die entweder eine autologe plus allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung oder eine autologe (Tandem-)Transplantation mit nachfolgender Erhaltungstherapie erhalten hatten.

Eine getrennte Analyse für Standard- und Hochrisikopatienten wurde ebenfalls 2010 vorgestellt (BMT-CTN 0102 [42,43]). Berichtet wurden für alle Endpunkte die 3-Jahres-Raten. Auch in dieser Studie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im progressionsfreien und Gesamtüberleben beobachtet, allerdings war die 3-Jahres-Rate der therapeutischen Mortalität in der allogenen Transplantationsgruppe bei Standardrisikopatienten statistisch signifikant erhöht (11 % vs. 4 % ( $p = 0,04$ )).

In einer Interimsanalyse der DSMM-V-Studie [41] zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit Deletion 13q14 eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit ist mit 25 Monaten noch deutlich kürzer als die der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Insgesamt wurden in diesen 3 Studien 1131 Patienten<sup>17</sup> eingeschlossen, gegenüber 913 Patienten, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Da damit eine relevante Menge an Patientendaten nicht zur Verfügung stand, wurde kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der Therapiealternativen festgestellt.

### 6.3 Allgemeine Anmerkungen zu Surrogatzielgrößen

Der vorliegende Bericht stellt die Ergebnisse zum Therapieansprechen im Ergebnisteil ergänzend zu den Ergebnissen zur Mortalität (Gesamtmortalität bzw. mit Mortalität kombinierte Endpunkte) dar. Dabei wurden die Ergebnisse zum Therapieansprechen, wie im Berichtsplan vorab festgelegt, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Das begründet sich wie folgt: Zum einen handelt es sich beispielsweise bei der *kompletten Remission* (CR) um eine sogenannte Surrogatzielgröße, die per se nicht automatisch als patientenrelevant betrachtet werden sollte. Dies wäre der Fall, wenn die erreichte Reduktion / Beseitigung der gemessenen Krankheitsparameter (je nach Definition) mit weniger Morbidität, einer verbesserten Lebensqualität und / oder einem verlängerten Überleben einherginge. Aus Sicht der Nutzenbewertung, die auf Unterschiede zwischen Therapiestrategien fokussiert, muss dies jedoch für die jeweilige Surrogatzielgröße in (randomisierten) Studien so gezeigt werden, dass ein auf dem Surrogat basierender Effekt zwischen den Therapiegruppen in gleichem Maße einen Effekt bezüglich der substituierten patientenrelevanten Zielgröße bedeutet. Eine

---

<sup>17</sup> Die Patientenzahlen wurden folgenden Publikationen entnommen: BMT-CTN 0102 [42,43], DSMM V [41], HOVON 50/54 [101]

mögliche Definition und Operationalisierung von „*in gleichem Maße*“ findet sich bei Prentice [134,135]. Baker et al. [136] und Flemming et al. [137] zeigten sehr anschaulich, warum eine bloße – selbst perfekte – Korrelation zwischen Surrogatzielgröße und patientenrelevanter Zielgröße nicht automatisch die Validität eines Surrogatmarkers unter Beweis stellt. Selbst wenn für beide Therapiegruppen eine jeweils perfekte Korrelation vorläge (Korrelationskoeffizient = 1), könnte dennoch eine Verbesserung der Surrogatzielgröße (z. B. CR) mit einer Verschlechterung der patientenrelevanten Zielgröße (z. B. Mortalität) einhergehen (siehe z. B. Abschnitt 5.7<sup>18</sup>, Ergebnisse zu Mortalität und Ergebnisse zu kompletter Remission). Auch andere Autoren deuteten an, dass das Therapieansprechen nicht notwendigerweise einer Verbesserung hinsichtlich der Zeit bis zur Krankheitsprogression und des Gesamtüberlebens entspricht [138]. Die Forderung nach einer weitergehenden Validierung des Surrogatmarkers über die Korrelation hinaus (z. B. Erfüllung der Prentice-Kriterien) ist folglich notwendig. Solange die Validität im oben beschriebenen Sinne nicht gezeigt werden konnte, birgt die isolierte Betrachtung von Response-Kriterien vielfältige Unsicherheiten. Gerade im Verlauf von Stammzelltransplantationen, die je nach Spenderquelle (autolog versus allogene) mit einem hohen behandlungsbedingten Sterberisiko einhergehen, führt die Entkoppelung beispielsweise von Mortalität und der Response zu schwer zu interpretierenden Ergebnissen.

Beim Multiplen Myelom steht vor allem die schwer zu erreichende komplette Remission (CR) im Zentrum des Interesses. Es erscheint plausibel, dass die CR eine notwendige, wenngleich keine hinreichende Voraussetzung für den Therapieerfolg darstellt, sofern eine Heilung intendiert wird. Diese Intention ist, wie oben bereits ausgeführt, je nach Alter, Komorbidität und Patientenpräferenz bei dieser Erkrankung nicht automatisch zu unterstellen. Erst durch dosisescalierende Therapiestrategien (z. B. mit autologer Stammzelltransplantation) gelang es, deren Korrelation zumindest mit dem progressionsfreien Überleben zu zeigen [111]. Darüber hinaus wurden Response-Kriterien, wie auch die CR, in unterschiedlichen Studien unterschiedlich definiert [16,139] und die Definition veränderte sich im Lauf der Zeit. Den vorläufigen Endpunkt dieser Entwicklung stellt die sogenannte *molekulare Remission* dar. Somit sind Ergebnisse, die auf dem Marker CR basieren, nicht ohne Weiteres vergleichbar. Diese Problematik findet sich auch für die CR in den eingeschlossenen Studien dieses Berichts (siehe z. B. Abschnitt 5.3).

Wenn einerseits für den Patienten relevante Therapieentscheidungen im weiteren Verlauf seiner Erkrankung von Response-Kriterien abhängen [7,19,104], deren Relevanz für die eigentlichen (patientenrelevanten) Therapieziele nicht klar belegt ist, erscheint es gerechtfertigt, diese Kriterien mit Hinblick auf die Konsequenzen für den Patienten im Bericht darzustellen und gleichwohl die Bewertung des Nutzens nicht auf solche Kriterien zu stützen.

---

<sup>18</sup> Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

#### **6.4 Risikostratifizierung / Subgruppenanalysen**

Einerseits wird die klinische Heterogenität des Multiplen Myeloms zu großen Teilen durch die Biologie und Genetik der Erkrankung bestimmt [140]. Eine risikoadaptierte Herangehensweise für eine optimale Behandlung der Patienten erscheint immer wichtiger. Vorläufige Ansätze zur Klassifizierung von Hoch- und Standardrisiko-Patienten wurden berichtet [141]. Allerdings fanden sich in den eingeschlossenen Studien dieses Berichts keine belastbaren Subgruppenanalysen bzw. Regressionsanalysen, die den differenziellen Therapieeffekt für unterschiedliche Patientengruppen untersucht hätten. Schlussfolgerungen diesbezüglich wären beispielsweise anhand der Darstellung von Gruppenunterschieden in diversen Subgruppen oder anhand eines Interaktionsterms im Rahmen eines multifaktoriellen Regressionsmodells möglich. Die in den Studien berichteten Regressionsmodelle beschränkten sich auf die Beschreibung prognostischer Einflussgrößen.

Auf Basis der vorhandenen Datenlage konnten auch keine Meta-Regressionen weiteren Aufschluss geben.

#### **6.5 Bedeutung der Messung von Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Patienten mit hämatologischen Malignomen von herausragender Bedeutung, da diese häufig beeinträchtigende Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie wie ausgeprägte Erschöpfung, Neuropathie, Schlafstörungen, Übelkeit und Schmerz erleiden. Patienten mit hämatologischen Malignomen müssen häufig aufgrund der intensiven und aggressiven Behandlungsmodalitäten und Infektionen stationär aufgenommen werden bzw. die Klinik aufsuchen. Trotz Behandlungsfortschritten und verbessertem Überleben können derzeit die meisten Patienten mit Multiplem Myelom nicht geheilt werden. Diejenigen mit verlängertem Überleben weisen häufig eingeschränkte Organfunktionen aufgrund der Behandlung auf und sind mit der vielgestaltigen Herausforderung konfrontiert, mit der Erkrankung und der Symptombelastung einer chronischen Behandlung leben zu müssen.

Die Rarität von Lebensqualitätsdaten bei vielen hämatologischen malignen Erkrankungen steht im starken Gegensatz zu diesbezüglichen Informationen bei soliden Tumoren und deutet substanzielle Defizite in der Betonung der Patientenperspektive in der hämatoonkologischen Forschung an.

Zudem steigt die Zahl älterer Patienten mit maligner hämatologischer Erkrankung an, was die Abwägung zwischen einem möglichen Lebenszeitgewinn und dem Verlust an Lebensqualität noch drängender gestaltet. So benötigen Krebspatienten Informationen nicht nur in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeiten, sondern ebenso Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den erwarteten unerwünschten Behandlungseffekten [142,143]. Patientenperspektiven müssen demzufolge in Zukunft größere Bedeutung in der hämatologischen Forschung erhalten.

## 6.6 Überlegungen bzgl. zukünftiger Studien und Behandlungsstrategien beim Multiplen Myelom

Für Europa prognostiziert eine neuere Analyse der EBMT-Registerdaten, basierend auf den Jahrgängen 1990 bis 2004, einen 13%igen Anstieg der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen, vor allem aufgrund zunehmender Anwendung der dosisreduzierten Konditionierung mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation [144]. Bezogen auf das Multiple Myelom zeigten sich jährlich ansteigende Raten autologer Stammzelltransplantationen von fast 10 %. Fast alle Patienten bis zum 65. Lebensjahr werden nach den Prognosen eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Die Zahlen des Deutschen Stammzelltransplantationsregisters [145] folgen nur teilweise dem europäischen Trend: So zeigte sich für die allogene Stammzelltransplantation ebenfalls ein moderater Anstieg bei der Indikation Ersttransplantation von 144 Fällen im Jahr 2005 auf 175 Fälle im Jahr 2009. Für die autologe Ersttransplantation deuteten die Zahlen für den gleichen Zeitraum jedoch einen leicht rückläufigen Trend an (1229 Transplantationen 2005, 1208 im Jahr 2009). Die Raten der allogenen Stammzelltransplantation sind seit Jahren auf niedrigem Niveau stabil, es wird allerdings auch für Deutschland prognostiziert, dass diese aufgrund des vermehrten Einsatzes einer dosisreduzierten Konditionierung ansteigen werden. Auf der Basis dieser Zahlen ist derzeit schwierig einzuschätzen, ob auf absehbare Zeit eher mit einer Zunahme oder mit einem Rückgang von Stammzelltransplantationen beim Multiplen Myelom zu rechnen ist.

Die Entscheidung für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation, insbesondere eine allogene Stammzelltransplantation, erfordert aufgrund der schwierigen Abwägung zwischen frühem Schaden und einem eventuellen späten Nutzen einen informierten Patienten im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung. Die Verknüpfung der mit einer Therapieoption zu erwartenden gewonnenen wie auch verlorenen Lebensjahre mit der damit einhergehenden Lebensqualität könnte einen wesentlichen Beitrag leisten, die vorhandenen Wissenslücken diesbezüglich zu schließen und den Patienten eine wichtige Entscheidungshilfe an die Hand zu geben. Dies gilt umso mehr, wenn die Abwägung zwischen Überlebens- und Lebensqualitätsperspektiven mit zunehmendem Alter an Bedeutung gewinnt, sodass mit der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in zukünftigen Studien für eine Mehrheit der Betroffenen mit Multiplem Myelom, den älteren Patienten, ein relevanter Informationszugewinn ermöglicht wird.

Inwieweit neuere Therapieansätze mit beispielsweise Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib die Ergebnisse von Stammzelltransplantationen und in Folge auch die Transplantationsraten beeinflussen, lässt sich derzeit nur schwer vorhersagen. Diese neueren medikamentösen Therapieoptionen könnten theoretisch eine Stammzelltransplantation entbehrlich machen oder den Therapiealgorithmus in dem Sinne verändern, dass Transplantationen später z. B. im Rezidivfall erfolgen könnten. In einer kürzlich publizierten randomisierten Studie (HOVON 49 [108]) aus den Niederlanden wurde unter zusätzlicher Gabe von Thalidomid (200 mg/d für bis zu 4 Wochen) nach einer Kombinationsbehandlung aus Melphalan und Prednison eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 31 auf

40 Monate beobachtet (p-Wert = 0,05). Dabei handelte es sich um neu diagnostizierte Patienten älter als 65 Jahre. Der Überlebensvorteil ging einher mit einer erhöhten Rate an toxischen Effekten (Thalidomid-induzierte Polyneuropathie, tiefe Beinvenenthrombosen). Diese Studie zeigte darüber hinaus beispielhaft, wie die Balance zwischen gewonnener Überlebenszeit und erhöhtem Schadenspotenzial sowohl für Ärzte wie auch für Patienten besser einschätzbar wird, indem sie in der gleichen Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben hatten. Im Falle der HOVON-49-Studie konnte offensichtlich gezeigt werden (die exakten Lebensqualitätsergebnisse<sup>19</sup> waren zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch nicht publiziert), dass hier keine größeren Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden.

Derzeit wird der Einsatz dieser Substanzen auch für andere Patienten in allen erdenklichen Therapiemodalitäten untersucht (z. B. Induktionstherapie mit Thalidomid, autologe SZT mit Thalidomid, Thalidomid als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation, Thalidomid vor und nach autologer Transplantation, Thalidomid statt autologer Transplantation [111,146]). Welche (Subgruppen von) Patienten in welcher Phase der Erkrankung bzw. der Behandlungsstrategie (Erstlinientherapie versus Salvagetherapie) letztlich vom Einsatz neuer Substanzen profitieren werden, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klar erkennbar, aber mit Hinblick auf Studien wie HOVON 49 und andere (siehe Anhang D) scheint sich abzuzeichnen, dass die Bewertung der Therapie mit autologer Stammzelltransplantation künftig überprüft werden muss.

Ein offensichtliches Hemmnis für die Durchführung *randomisierter* Studien war in der Vergangenheit die Verfügbarkeit allogener Spender, die für Patienten ohne einen kompatiblen Verwandtenspender eingeschränkt schien. Allerdings hat sich diese Situation dahin gehend verändert, dass der Kreis der infrage kommenden nicht verwandten Spender durch ein verbessertes Matching (sogenannte hochauflösende HLA-Typisierung) offensichtlich erweitert werden konnte. Somit könnte der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation künftig auch in *echten* randomisierten Studien (im Unterschied zu *genetisch* randomisierten Studien, die häufig nur auf der Verfügbarkeit und nicht dem Vorhandensein eines kompatiblen Spenders beruhen) im Rahmen einer „Donor“- vs. „No-Donor“-Auswertung evaluiert werden kann [124].

Zur Schließung bestehender Evidenzlücken hinsichtlich seit vielen Jahren angewandter Therapieoptionen genauso wie zur Evaluierung neuer Varianten und Kombinationen, insbesondere auch mit neueren Substanzen, sollten daher *randomisierte* Studien mit entsprechend hoher Ergebnissicherheit durchgeführt werden.

---

<sup>19</sup> In der Publikation zur Studie heißt es: “Two hundred eighty-five of 333 eligible patients participated in the QOL study. For most QOL subscales, a trend for improvement was observed during the treatment. There were no subscales indicating an unfavorable or favorable influence of thalidomide. The details of the QOL study will be presented separately.”

## 6.7 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits im Rahmen dieses Berichts adressiert wurden:

- Nachrecherche: Eine Literaturnachrecherche wurde durchgeführt (Abschnitt 5.1.1).
- Autorenanfragen: Verschiedene Autoren wurden um Manuskripte zu bisher noch nicht im Volltext veröffentlichten Studien gebeten (Abschnitt 5.1.6).
- Therapieschema von Attal 2003: Die Beschreibung des Therapieschemas von Attal 2003 wurde korrigiert (Abschnitt 5.3.1.2).
- Bezeichnung der berücksichtigten Vergleiche: Änderung der Überschriften zu den Abschnitten „Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation“ zu „Myeloablative allogene Stammzelltransplantation ...“.
- Subgruppenanalysen: Diskussion der Subgruppenanalysen für Patienten in partieller Remission nach autologer Stammzelltransplantation (Abschnitt 6.2.1).

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.7.1 bis 6.7.11 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

### 6.7.1 Publikationsbias durch Ausschluss von Publikationen, die nicht als Volltext vorliegen

*In 4 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass die Vorgehensweise des IQWiG, eine Bewertung des (Zusatz-)Nutzens nur auf Basis von Studien, die dem IQWiG als Volltext vorliegen, durchzuführen, zu einem verzerrten und unvollständigen Bild der Studienlage führe. Ausführlich diskutiert wurde dieser Punkt in den Stellungnahmen mit Bezug auf die Studien zum Vergleich der zweifachen autologen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation bzw. für den Vergleich der Hybridtransplantation (autologe gefolgt von allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung).*

Die in diesem Bericht beschriebene Informationsbeschaffung beruht auf mehreren Säulen. Neben einer ausführlichen Recherche in bibliografischen Datenbanken hat zum Beispiel eine Sichtung von Studienregistereinträgen das Ziel, noch laufende oder bereits abgeschlossene, aber noch nicht im Volltext publizierte Studien zu identifizieren. Die Autoren werden im

letzten Fall um einen Studienbericht oder ein Dokument gebeten, das den Standards der Berichterstattung vergleichender Studien genügt [27,28] und eine Studienbewertung erlaubt. Die Ansprechpartner für die o. g. Studien wurden daher angeschrieben, ein entsprechendes Dokument wurde aber von keiner Studiengruppe zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wurden in die Studien zum Vergleich der zweifach vs. einfach durchgeführten Stammzelltransplantation (Attal 2003, Cavo 2007, DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95) 1528 Patienten eingeschlossen, davon 808, d. h. 53 %, in den noch nicht im Volltext publizierten Studien. Da sich die z. B. auf Kongressen vorgestellten Ergebnisse durchaus von denen in später publizierten Volltexten unterscheiden können [147] und eine valide Bewertung der Studien auf Basis der verfügbaren Kurzbeiträge nicht möglich war, wurden die Daten von DSMM-I, GMMG-HD2 und MAG95 nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Für den Abschlussbericht ergab sich für diese Fragestellung im Vergleich zum Vorbericht die wesentliche Änderung, dass kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden mehr festgestellt wurde. Siehe dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 5.3.4 des Ergebnisteils und 6.2.1 der Diskussion.

Für den Vergleich der autologen mit nachfolgender dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation versus (zweifache) autologe Transplantation wurde zwischenzeitlich eine weitere Studie veröffentlicht (Björkstrand 2011 [59]), die auch in den Abschlussbericht aufgenommen wurde. Hierbei handelt es sich wie bei Bruno 2007 um eine Studie, die den Anforderungen einer genetischen Randomisierung genügt. Von 3 weiteren Studien wurden Kongressbeiträge identifiziert: (BMT-CTN 0102 [42,43], DSMM-V [41], HOVON 50/54 [101,102]), die 2009 bzw. 2010 publiziert wurden, die aber noch nicht im Volltext veröffentlicht und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. In diese Studien wurden 1131 Patienten eingeschlossen gegenüber 913, die auf Basis von Volltexten berücksichtigt wurden. Für den Abschlussbericht ergab sich auch für diese Fragestellung die wesentliche Änderung im Vergleich zum Vorbericht, dass kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden mehr festgestellt wurde. Siehe dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 5.11.4 des Ergebnisteils und 6.2.5 der Diskussion.

### **6.7.2 Berücksichtigung von nicht vergleichenden Studien für therapierefraktäre Patienten**

*In 1 Stellungnahme wurde das IQWiG aufgefordert, insbesondere für therapierefraktäre Patienten auch die Daten nicht vergleichender Studien zu berücksichtigen.*

Wenn von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wäre ein solcher dramatischer Effekt gemäß der zugrunde liegenden Berichtsmethodik (siehe Abschnitt 4.1.4) ausreichend für einen Nutzenbeleg. Wesentliche

Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patienten in der Fallserie [148]. Im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung wurde daher zunächst geklärt, wie die Gruppe der therapierefraktären Patienten zu definieren ist. Verwiesen wurde auf die Gruppe der sogenannten „ultra high-risk“-Patienten, wie sie von Avet-Loiseau 2010 beschrieben wurde [149]. Dazu gehören Myelompatienten mit einer maximalen Überlebenszeit von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Es wird geschätzt, dass ca. 15 bis 20 % der Myelompatienten zu dieser Gruppe gehören. Diese Myelome sind dadurch charakterisiert, dass sie auch auf eine Therapie mit neuen Substanzen wie Thalidomid oder Bortezomib nicht ansprechen. Avet-Loiseau schlägt zusammenfassend vor, Therapieansätze wie die dosisdichte Chemotherapie oder auch – bei jüngeren Patienten – eine myeloablative Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie zu prüfen. In Anbetracht der bisher enttäuschenden Behandlungsergebnisse und Studien mit nur kleiner Patientenzahl weist der Autor auf die Bedeutung von prospektiven, nach Möglichkeit internationalen Studien hin, um eine Therapie in möglichst kurzer Zeit evaluieren zu können.

In der Erörterung wurde die Vermutung geäußert, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit keine separat veröffentlichten Publikationen von Transplantationsstudien für dieses Patientenkollektiv gibt, sondern dass die Daten innerhalb von Publikationen mit einem breiteren Patientenspektrum berichtet werden. Diese Einschätzung wird durch die o. g. Übersichtsarbeit bestätigt [149]. Volltexte von Studien, in denen diese spezielle Patientengruppe eingeschlossen wurde, wurden auch nach der Erörterung von den Stellungnehmenden nicht zur Verfügung gestellt.

### **6.7.3 Patientenrelevante Endpunkte: Stellenwert der Zielgrößen Remissionsstatus und Rezidivhäufigkeit**

*Dieser Aspekt wurde in 3 Stellungnahmen angesprochen, wobei die Patientenrelevanz dieser Zielgrößen kontrovers diskutiert wurde. Während 2 Stellungnehmende darauf hinwiesen, dass Zielgrößen wie ereignisfreies Überleben und verwandte Endpunkte nur Surrogatcharakter haben, wird in einer anderen Stellungnahme auch den Therapiezielen Rezidivhäufigkeit und Erreichen einer kompletten Remission Patientenrelevanz zugesprochen. Verwiesen wurde beispielsweise auf eine Assoziation zwischen der Tiefe der Remission und der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens. Die Voraussetzung für eine Heilung sei eine molekulare Remission. Darüber hinaus gehe auch schon eine partielle Remission mit einer Linderung der Symptome und einer verbesserten Lebensqualität einher. Auch sei die psychologische Bedeutung für den Patienten zu berücksichtigen.*

Das IQWiG hat sich mit dieser Problematik bereits im Vorbericht auseinandergesetzt (siehe Abschnitt 6.3 der Diskussion). Betrachtet man die Responsekriterien, wie sie für das multiple Myelom festgelegt wurden [16], so beruhen diese fast ausschließlich auf Labor-Parametern. Eine komplette Remission orientiert sich an folgenden Kriterien: Nachweis von Paraprotein im Serum, Prozentsatz an Plasmazellen im Knochenmark, Anzahl und Größe lytischer Knochenläsionen bzw. Nachweis von Weichteilplasmozytomen. Aus diesen Response-

kriterien ist nicht ersichtlich, dass sie sich an der Symptomatik der Patienten orientieren. Auch wurden von den Stellungnehmenden keine Arbeiten zitiert, die die Validität dieser Responsekriterien im Hinblick auf die Symptomatik bzw. auf patientenrelevante Endpunkte wie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens eindeutig belegen.

Auch die Zielgrößen Progression und Rezidiv orientieren sich an diesen Laborparametern, ergänzt durch das Auftreten einer Hyperkalzämie. Gemäß Methoden 3.0 der IQWiG wird eine Zielgröße als „patientenrelevant“ verstanden, wenn sie Aussagen darüber zulässt, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder überlebt [148]. Diese Kriterien erfüllen die zuvor genannten Parameter zunächst nicht. Nichtsdestotrotz wurden kombinierte Endpunkte wie das ereignisfreie Überleben als patientenrelevante Zielgrößen aufgenommen, da diese als Komponente auch die Mortalität einschließen. Bereits im Vorbericht wurde darauf hingewiesen, dass auf Basis des Surrogatcharakters einzelner Komponenten diese Zielgrößen isoliert schwierig zu interpretieren sind. Änderungen im Rahmen des Abschlussberichts ergaben sich aus diesem Argument der Stellungnahmen somit nicht.

#### **6.7.4 Trennung zwischen Erstlinien- und Salvagetherapie**

*In 1 Stellungnahme wurde darum gebeten, klar herauszustellen, ob in den in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien eine Erstlinien- oder Salvagetherapie durchgeführt wurde.*

Alle Darlegungen des vorliegenden Berichtes beziehen sich mehrheitlich auf das Setting einer Erstlinientherapie. Eine Ausnahme bildeten die Studien Alea 2003, Anderson 1993 und Arora 2003, in die vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Diese Studien beschreiben den Vergleich zwischen myeloablativer allogener Stammzelltransplantation und autologer Transplantation. Bei der Beschreibung der Studiencharakteristika wurde darauf hingewiesen, dass bereits vorbehandelte Patienten in die Studien eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 35). In den Studien zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter versus allogene Konditionierung wurden in allen 3 Studien (Badros 2002, Crawley 2007 und Shaw 2003) neben neu diagnostizierten auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 48). Diese Daten sind den genannten Tabellen zu entnehmen, sodass weitere Ergänzungen redundant erschienen.

#### **6.7.5 Berücksichtigung unterschiedlicher Patientenkollektive in der Nutzenbewertung**

*In 1 Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass auf klinisch wichtige Unterschiede in der Nutzenbewertung nicht eingegangen wurde. Exemplarisch wurden die Studien Bruno 2007, Garban 2006 und Rosinol 2008 genannt. In einer weiteren Stellungnahme wurde eine nicht ausreichende Berücksichtigung von Subgruppen kritisiert. Verwiesen wurde auf Leitlinien, die auf die Notwendigkeit eines risikoadaptierten Therapieansatzes bzw. eine individualisierte Behandlung beim multiplen Myelom hinwiesen.*

Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden für jede Fragestellung tabellarisch dargestellt (siehe z. B. Tabelle 62 für die genannten Studien). Die klinische Heterogenität der Studien, die sich nicht nur in den Patientencharakteristika, sondern auch in anderen Studienaspekten widerspiegelte, wurde in der Form berücksichtigt, dass in vielen Fragestellungen die Ergebnisse nicht metaanalytisch zusammengefasst, sondern die Ergebnisse lediglich deskriptiv beschrieben wurden. Eine Begründung dafür findet sich jeweils im entsprechenden Kapitel. Die in die Nutzenbewertung einbezogenen Daten reichten nicht aus, um verlässliche Aussagen zu einzelnen Patientenkollektiven abzuleiten.

#### **6.7.6 Altersgrenzen in den Empfehlungen von Leitlinien zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation**

*In einer Stellungnahme wurde darum gebeten, die empfohlenen Altersgrenzen der Leitlinien zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nicht kritiklos zu übernehmen.*

Auf Basis der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lässt sich eine Empfehlung zu Altersgrenzen nicht ableiten. Um den Eindruck zu vermeiden, dass die im Fazit genannte Altersgrenze (mit Verweis auf die Leitlinien) eine Empfehlung ist, die aus der Nutzenbewertung dieses Berichts resultiert, wurde die Altersangabe gestrichen.

#### **6.7.7 Hochdosischemotherapie ohne nachfolgende Stammzelltransplantation**

*1 Stellungnehmende kritisierte, dass die HOVON-24-Studie aus der Nutzenbewertung zum Vergleich der mehrfach versus einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation ausgeschlossen wurde, obwohl diese sowohl im Kontroll- als auch Interventionsarm 2 x 70 mg / m<sup>2</sup> Melphalan eingesetzt hätte. Dies entspräche zwar einer nicht myeloablativen Konditionierung, allerdings wurde bei der in den Bericht eingeschlossenen Studie (Attal 2003) eine vergleichbare Dosis gegeben (140 mg /m<sup>2</sup> Melphalan).*

Ziel der HOVON-24-Studie war es, ein intermediär dosiertes Therapieregime (ohne autologe Transplantation) mit einem intensivierten Schema mit nachfolgender autologer Transplantation zu vergleichen [82]. Eine autologe Transplantation im Therapiearm mit intermediärer Dosierung war nicht intendiert. Damit entsprach diese Studie nicht den Einschlusskriterien dieses Berichts, die gemäß Berichtsplan nur den Vergleich der mehrfachen versus einfachen autologen Transplantation vorsahen. Diese Vorgehensweise wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan nicht kritisiert. Davon auszugehen, dass eine Chemotherapie mit einer nicht myeloablativen Konditionierung ohne intendierte nachfolgende autologe Stammzelltransplantation demselben Vorgehen mit einer solchen Intention entspricht, ist problematisch. Beide therapeutischen Vorgehensweisen als gleichwertig zu betrachten ignoriert den Einfluss der (autologen) Transplantation an sich z. B. als eigenständige Ursache von Wirkungen wie auch von Nebenwirkungen. Die HOVON-24-Studie wurde daher nicht dem Studienpool hinzugefügt.

### **6.7.8 Compliance bei mehrfacher ausgeführter autologer Stammzelltransplantation**

*In 2 Stellungnahmen wurde auf die geringe Compliance von Patienten mit der 2. autologen Transplantation im Rahmen eines Tandemtransplantationsdesigns hingewiesen. Die Auswirkung auf das Ergebnis sollte bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.*

In der Studie Cavo 2007 erhielten beispielsweise im Zweifach-Transplantationsarm 142 Patienten eine erste autologe Stammzelltransplantation, jedoch 39 keine 2. Transplantation mehr. Die Gründe dafür waren unterschiedlich: Ablehnung durch Patienten, Toxizität, nicht ausreichende Stammzellgewinnung, Protokollverletzung, Tod, Infektion, Progression sowie unbekannte Gründe. Geht man davon aus, dass die therapiebezogene Mortalität bei zweifacher Transplantation höher ist, könnte bei mangelnder Compliance für die 2. Transplantation die therapiebezogene Mortalität im Tandemtransplantationsarm unterschätzt werden. Die Auswirkung auf andere Zielgrößen kann nicht abgeschätzt werden. Aus diesem Grunde wurde in beiden Studien – und so weit auch in anderen Studien des Berichts – nur die ITT-Auswertung berücksichtigt, die das Ergebnis für die geplante Therapie widerspiegelt.

### **6.7.9 Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern**

*In 1 Stellungnahme wurde das IQWiG darauf hingewiesen, dass in der Registerauswertung von Crawley 2003 auch zu einem Prozentsatz nicht verwandte Spender eingeschlossen wurden. Eine multifaktorielle Analyse ergab, dass die myeloablative Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender zu einem statistisch signifikant schlechteren Ergebnis für die Zielgrößen Gesamt- und progressionsfreies Überleben führte. Das IQWiG wurde daher gebeten, in den anderen eingeschlossenen Studien zu prüfen, ob sich aus diesen ähnliche Hinweise ergeben.*

In dem Vorbericht konnten keine Studien berücksichtigt werden, die eine Aussage zum Stellenwert der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender erlaubten. Die nochmalige Prüfung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ergab, dass nur in der Studie Shaw 2003 nicht verwandte Spender, und zwar ausschließlich, eingeschlossen wurden. Diese Studie wurde für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit myeloablativer vs. dosisreduzierte Konditionierung ausgewertet. Eine Aussage zum Nutzen der Transplantation mit nicht verwandtem Spender ließ sich aus dieser Studie nicht ableiten. In allen anderen Studien wurden keine Patienten mit nicht verwandten Spendern eingeschlossen. Im Rahmen der Nachrecherche wurde jedoch 2 Kongressbeiträge [120,121] identifiziert zum Vergleich der Stammzelltransplantation mit verwandten und nicht verwandten Spendern, die zum Teil widersprüchliche Ergebnisse berichteten. Auch für die DSMM-V-Studie, die zu einem großen Teil nicht verwandte Spender eingeschlossen hat, findet sich bisher nur ein Hinweis darauf, dass die therapiebezogene Mortalität vergleichbar sei mit der von Studien, die ausschließlich verwandte Spender einschlossen. Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender für Myelompatienten ist auf Basis der derzeitigen Studienlage damit nicht abschließend geklärt. Eine Änderung für

das Fazit der Nutzenbewertung ergab sich nicht. Weitere Ausführungen sind dem Abschnitt 6.2.2 der Diskussion zu entnehmen.

#### **6.7.10 Späte behandlungsbedingte Mortalität bei dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation**

*In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass beim Vergleich von allogener Stammzelltransplantation mit myeloablativer versus dosisreduzierte Konditionierung nur die frühe behandlungsbedingte Mortalität verglichen wurde. Neuere Erkenntnisse zeigten, dass bei der dosisreduzierten Konditionierung auch zum späteren Zeitpunkt behandlungsbedingte Todesfälle auftreten könnten.*

Zum Vergleich von allogener Stammzelltransplantation mit myeloablativer versus dosisreduzierte Konditionierung fanden sich bei Crawley 2007 Angaben zur nicht rezidivbezogenen Mortalität zum Zeitpunkt von 2 Jahren, die in Tabelle 56 des vorliegenden Berichts wiedergegeben wurden. Die Mortalität war in der Gruppe mit dosisreduzierter Konditionierung statistisch signifikant erniedrigt. Die Daten aller anderen Studien bezogen sich auf die 100-Tages-Mortalität nach Transplantation. Weitere Angaben zur 2-Jahres-Mortalität fanden sich in den Studien Björkstrand 2011 und Bruno 2007 (Tabelle 69). Insgesamt zeigen diese Studien, dass bei der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung auch nach längerer Beobachtungszeit eine nennenswerte behandlungsbedingte Mortalität auftritt (bis zu 16 % nach 5 Jahren bei Björkstrand 2011). Weitere Daten wurden in der einbezogenen Literatur nicht identifiziert und konnten auch nicht vonseiten der Stellungnehmenden für Studien mit multiplen Myelompatienten benannt werden.

#### **6.7.11 Interpretation von Überlebenszeitkurven im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation**

*1 Stellungnehmender wies daraufhin, dass beim Vergleich der autologen mit der allogenen Stammzelltransplantation allein der Vergleich der medianen Überlebenszeiten oder die Berechnung eines Log-Rank-Tests den klinischen Gegebenheiten nicht gerecht wird.*

Aufgrund der häufig frühen therapiebedingten Mortalität bei der allogenen Transplantation ist der Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dadurch charakterisiert, dass nach einem anfänglichen steilen Abfall die Kurve abflacht und sich eine sogenannte Plateauphase bildet. Beim Vergleich der allogenen mit der autologen Stammzelltransplantation, die in der Regel eine geringere therapiebedingte Mortalität in der frühen Nachbeobachtungszeit zeigt, führt dies oft nach einer bestimmten Zeit zu einer Überkreuzung der Kurven. Der Log-Rank-Test ist dennoch auch für diesen Vergleich ein adäquater statistischer Test zum Vergleich der Therapieergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum, da letztlich eine Art „Netto“-Differenz der Überlebenszeiten ohne restringierende Annahmen analysiert wird (im Gegensatz z. B. zu einer Cox-Regression). Davon unberührt, ist es sinnvoll und hilfreich, die unterschiedlichen Charakteristika der Überlebenskurven sowohl zwischen den als auch innerhalb der Therapiegruppen (früh vs. spät) zu beschreiben und ggf. zu interpretieren. Im

vorliegenden Bericht wurden bei allen Vergleichen zusätzlich zu medianen Überlebensschätzern Punktschätzer für Überlebensraten zu unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten angegeben, sodass sich der Leser einen Eindruck über die Therapieergebnisse im zeitlichen Verlauf machen kann. Die Bedeutung der Plateauphase wurde bereits im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation diskutiert (siehe Abschnitt 6.2.3 der Diskussion).

## 7 Fazit

Dieser Bericht untersuchte 9 Vergleiche zum Nutzen einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom. Alle Aussagen beziehen sich in erster Linie auf eine Stammzelltransplantation bei nicht vorbehandelten Patienten (bei 2 Vergleichen auch auf Mischpopulationen aus vor- und nicht vorbehandelten Patienten, in keinem Fall jedoch auf therapierefraktäre Patienten) mit Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder eine vergleichbare Zielgröße, unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität). Für keinen Vergleich fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlaubt hätten. Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlenen autologen Stammzelltransplantation (im Vergleich zu Nicht-Transplantationsstrategien) war nicht Gegenstand des Berichts. Folglich wurde die Bedeutung, die die autologe Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie in Kombination mit und im Vergleich zu den *neueren* Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib u. a.) haben könnte, nicht untersucht.

Zum Vergleich der zweifachen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation wurden neben 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere, zwar seit Jahren abgeschlossene, aber bisher nicht im Volltext publizierte Studien identifiziert, die zusätzlich ca. dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen. Trotz Autorenanfrage wurden keine Studienberichte oder bisher nicht öffentlich zugänglichen Manuskripte zur Verfügung gestellt. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Auch für die Kombination bestehend aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit *dosisreduzierter Konditionierung* wurden zusätzlich zu 4 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere Studien identifiziert, die in etwa dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen, aber noch nicht im Volltext publiziert wurden. Von 2 dieser Studien wurde kürzlich eine finale Analyse vorgestellt, von der dritten Studie steht bisher nur eine Interimsanalyse zur Verfügung. Da damit für beide Fragestellungen die Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools erfolgen konnte, kann in beiden Fällen kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

Für die allogene Stammzelltransplantation ließen sich mangels Studien keine Aussagen zur Verwendung *nicht verwandter* Spenderquellen treffen.

Sofern *verwandte* Spender als Stammzellquelle eingesetzt wurden, ergaben sich für die allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und unerwünschter Ereignisse. Diese Unterlegenheit fand sich sowohl im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation als auch im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für die ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftretende GVHD (Grad III–IV)

wurde ein Schaden als belegt angesehen. Dies muss vor dem Hintergrund einer fehlenden Überlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation bei den anderen betrachteten Zielgrößen gesehen werden.

Ein Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation ist beim derzeitigen Kenntnisstand für die Indikation Multiples Myelom nur im Rahmen von klinischen Studien zu vertreten. Eine wesentliche Anforderung an künftige Studien sind die Erhebung von Lebensqualitätsdaten und die Verwendung randomisierter Studienkonzepte. Dies gilt umso mehr, als die Erkrankung auch heute noch für die meisten Patienten als unheilbar angesehen wird.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation

Attal M, Haroussau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" (IFM94). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S58.

Attal M, Haroussau JL, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Fruchard C et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Blood* 1999; 94(10 Suppl 1): 714a.

Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 226-230.

Attal M, Harousseau JL. Autograft and multiple myeloma: experience of the Intergroupe Francais du Myelome [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2001; 88(9): 888-892.

Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2495-2502.

Attal M, Payen C. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 1): S206.

Attal M, Payen C, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Monconduit M et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the Intergroupe Francais du Myelome. *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1): 418a.

Attal MM, Harousseau JL, Facon TT, Michaux JL, Guilhot FF, Fruchard CC. Single versus double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Inter Group Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2000; 96(Suppl 1): 557a.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P et al. Data supplement zu "Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences" (*J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1209-1214) [online]. 2009 [Zugriff: 18.05.2011]. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2010/01/19/JCO.2009.25.6081.DC1/figureDS1.pdf>.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, Harousseau J. Long-term follow-up of autotransplant (AT)-supported high-dose melphalan (hdm) for multiple myeloma (MM): update of Intergroup

Francophone du Myelome (IFM), Southwest Oncology Group (SWOG), and Arkansas (ARK) Total Therapy (TT) trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 8519.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1209-1214.

Cavo M, Cellini C, Zamagni E, Tosi P, Cangini D, Tacchetti P. Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(11): 155a-156a.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, De Vivo A. The "Bologna 96" clinical trial of single vs. double autotransplants for previously untreated multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 100(11): 179a.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2434-2441.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S. A multicenter randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation (TX) for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 1): S54.

Soverini S, Cavo M, Cellini C, Terragna C, Zamagni E, Ruggeri D et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood* 2003; 102(5): 1588-1594.

Terragna C, Cavo M, Soverini S, Cellini C, Testoni N, De Vivo A. The translocation t(4;14) in multiple myeloma (MM): frequency and prognostic relevance in previously untreated patients receiving either single or double autotransplants. *Blood* 2003; 102(11 Pt 1): 149a.

Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S, Cavo M. Bologna '96 clinical trial of single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol J* 2000; 1(Suppl 1): 67.

## **8.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie**

Keine Studien eingeschlossen.

### **8.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie**

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-936.

Barlogie B, McCoy J, Lazarus HM, Forman S, Appelbaum F, Anderson KC et al. Long-term follow-up of previously untreated symptomatic myeloma patients treated with myeloablative therapy and sibling-matched allogeneic transplantation of the SWOG study 9321. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S223-S224.

Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MHJ et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1728-1733.

Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101(6): 2144-2151.

Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch cooperative group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007; 92(7): 928-935.

### **8.4 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation**

Keine Studien eingeschlossen.

### **8.5 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation**

Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(12): 1145-1151.

Anderson KC, Andersen J, Soiffer R, Freedman AS, Rabinowe SN, Robertson MJ et al. Monoclonal antibody-purged bone-marrow transplantation therapy for multiple-myeloma. *Blood* 1993; 82(8): 2568-2576.

Arora M, McGlave PB, Burns LJ, Miller JS, Barke JN, Defor TE et al. Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(12): 1133-1140.

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-936.

Barlogie B, McCoy J, Lazarus HM, Forman S, Appelbaum F, Anderson KC et al. Long-term follow-up of previously untreated symptomatic myeloma patients treated with myeloablative therapy and sibling-matched allogeneic transplantation of the SWOG study 9321. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S223-S224.

Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88(7): 2787-2793.

Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, Lilleby K, Schiffman K, Clift RA et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1447-1456.

Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MHJ et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1728-1733.

Lokhorst HM, Sonneveld P, Cornelissen JJ, Joosten P, Van Marwijk KM, Meinema J et al. Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphalan (IDM) followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(4): 317-322.

Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, Braun T, Silver S, Ayash L et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 801-807.

Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101(6): 2144-2151.

Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch cooperative group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007; 92(7): 928-935.

## **8.6 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender**

Keine Studien eingeschlossen.

## **8.7 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie**

Keine Studien eingeschlossen.

## **8.8 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung**

Badros A, Barlogie B, Siegel E, Cottler-Fox M, Zangari M, Fassas A et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1295-1303.

Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: Lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109(8): 3588-3594.

Shaw BE, Peggs K, Bird JM, Cavenagh J, Hunter A, Alejandro Madrigal J et al. The outcome of unrelated donor stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123(5): 886-895.

## **8.9 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation**

Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 3016-3022.

Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106(12): 3755-3759.

Bruno B, Ciccone G, Boccadoro M. The authors reply. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2647-2648.

Bruno B, Patriarca F, Rotta M, Maloney D, Mordini N, Casini M et al. Tandem auto-miniALLO approach for newly diagnosed multiple myeloma: an update of the Italian experience. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 2): S10.

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Double autologous transplant versus tandem autologous: non myeloablative allogeneic transplant for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(11): 46.

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(11): 1110-1120.

Bruno B, Sorasio R, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Long term results of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for the treatment of myeloma. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 54.

Bruno B, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 525.

Gahrton G, Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Tandem autologous(ASCT)/ allogeneic reduced intensity conditioning transplantation (RIC) with identical sibling donor versus ASCT in previously untreated multiple myeloma (MM): long term follow up of a prospective controlled trial by the EBMT. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 52.

Gahrton G, Bjrkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Long-term follow-up of upfront tandem autologous- RIC (reduced intensity conditioning) allogeneic transplantation versus autologous transplantation (NMAM2000) in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(Suppl 2): S2.

Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(9): 3474-3480.

Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117(24): 6721-6727.

Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3914-3915.

Moreau P, Garban F, Facon T, Hulin C, Attal M, Benboubker L et al. Preliminary results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by mini-allogeneic

transplantation and double transplant in high-risk de novo multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(Suppl 1): S8.

Moreau P, Hulin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M et al. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006; 107(1): 397-403.

Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM9903 and IFM9904 trials comparing non myeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 1126.

Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Feasibility and efficacy of a planned second transplant ("auto" or "mini-allo") intensification in patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish PETHEMA/GEM study. *Blood* 2005; 106(11): 425.

Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Tandem autologous transplant versus reduced-intensity conditioned allogeneic transplant in chemosensitive patients with multiple myeloma not achieving complete remission or near-CR with a first autologous transplant: final results from a PETHEMA study. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 1): S63.

Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Hernandez-Garcia M, Hernandez-Ruiz B et al. Reduced intensity conditioned allogeneic transplant (Allo-RIC) versus a second autologous procedure in chemosensitive patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish Pethema/Gem study. *Haematologica* 2007; 92(6): 185-186.

Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, De la Rubia J, De Arriba F, Lahuerta JJ et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3591-3593.

## 9 Allgemeines Literaturverzeichnis

1. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. Cure of multiple myeloma: more hype, less reality. Bone Marrow Transplant 2006; 37(1): 1-18.
2. Straka C, Dietzfelbinger H. Manual Multiples Myelom. München: Zuckschwerdt; 2009. URL: [http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/963\\_Manual\\_Multiples\\_Myelom\\_WEB.pdf](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/963_Manual_Multiples_Myelom_WEB.pdf).
3. Grogan TM, Van Camp B, Kyle RA, Müller-Hermelink HK, Harris NL. Plasma cell neoplasms. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Ed). Pathology and genetics of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. S. 142-156. (World Health Organization classification of tumours; Band 3).
4. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P et al. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. Eur J Haematol 2005; 75(5): 370-375.
5. Crowley J, Jacobson J, Alexanian R. Standard-dose therapy for multiple myeloma: the Southwest Oncology Group experience. Semin Hematol 2001; 38(3): 203-208.
6. Prietzel T, Pönisch W, Von Salis-Soglio G. Solitäres und multiples Myelom [online]. 12.2003 [Zugriff: 07.09.2011]. URL: [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_h\\_04.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_h_04.pdf).
7. Kortüm M, Einsele H, Naumann R, Peest D, Liebisch P, Goldschmidt H. Multiples Myelom: Version 2.0 [online]. 07.2010 [Zugriff: 07.09.2011]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>.
8. British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma [online]. 14.10.2010 [Zugriff: 16.06.2011]. URL: [http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA\\_Mngmt\\_GUIDELINE\\_REVISION\\_Sept\\_2010.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf).
9. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet 2004; 363(9412): 875-887.
10. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121(5): 749-757.
11. 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(3): 842-854.

12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412-3420.
13. Harousseau JL, Shaughnessy J, Richardson P. Multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; (1): 237-256.
14. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103(1): 20-32.
15. Hahn T, Wingard JR, Anderson KC, Bensinger WI, Berenson JR, Brozeit G et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(1): 4-37.
16. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102(5): 1115-1123.
17. Huff CA, Matsui W, Smith BD, Jones RJ. The paradox of response and survival in cancer therapeutics. *Blood* 2006; 107(2): 431-434.
18. Economopoulos T, Pappa V, Panani A, Stathakis N, Dervenoulas J, Papageorgiou E et al. Myelopathies during the course of multiple myeloma. *Haematologica* 1991; 76(4): 289-292.
19. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma: Version 1.2011 [online]. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 15.10.2010 [Zugriff: 21.07.2011]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf).
20. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69(2): 204-217.
21. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft versus host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(4): 215-233.
22. Slavin S. Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: introduction, rationale, and historic background. *Semin Oncol* 2004; 31(1): 1-3.
23. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91(3): 756-763.
24. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and

immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 439-449.

25. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials [online]. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2007(2): MR000012.

26. Wheatley K, Gray R. Commentary: Mendelian randomization; an update on its use to evaluate allogeneic stem cell transplantation in leukaemia. *Int J Epidemiol* 2004; 33(1): 15-17.

27. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285(15): 1987-1991.

28. Des Jarlais D, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.

29. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

30. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.

31. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

32. Knop S, Bauer K, Hebart H, Wandt H, Trumper L, Liebisch P et al. A randomized comparison of total-marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide with tandem high-dose melphalan in patients with multiple myeloma. *Blood* 2007; 110(11): 223A-224A.

33. Knop S, Einsele H. New approaches in first-line therapy: international perspective; Germany: younger patients [Präsentation] [online]. In: 1st Würzburg Myeloma Workshop: current perspectives in the treatment of multiple myeloma; new compounds, new concepts; 29.02.2008; Würzburg, Deutschland. 10.07.2008 [Zugriff: 20.07.2011]. URL: [http://vortrag.onkodin.de/myelom2008/content/e54/e4466/e2568/index\\_ger.html](http://vortrag.onkodin.de/myelom2008/content/e54/e4466/e2568/index_ger.html).

34. Goldschmidt H. Single vs. double HDT in multiple myeloma: third analysis of the trial GMMG-HD2 [online]. In: Xth International Myeloma Workshop; 10.-14.04.2005; Sydney, Australien. [Zugriff: 07.09.2011]. URL: [http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005\\_Goldschmidt\\_P8.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Goldschmidt_P8.pdf).

35. Goldschmidt H. Single vs. double HDT in multiple myeloma [online]. In: XIth International Myeloma Workshop; 28.07.2007; Kos, Griechenland. [Zugriff: 07.09.2011]. URL: [http://myeloma.org/pdfs/Kos2007\\_Goldschmidt.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Kos2007_Goldschmidt.pdf).
36. Goldschmidt H. Single vs tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S61.
37. Femand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell transplantation (ABSC) using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S59.
38. Femand JP, Desseaux K, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: long-term results of a two by two designed randomized trial in 225 young patients with multiple myeloma (MM). *Blood* 2009; 114(22): Abstract 2320.
39. Mahendra P. A randomised study of double versus single high dose therapy with autologous stem cell rescue in newly diagnosed patients with Stage II/III multiple myeloma [online]. In: National Research Register Archive. [Zugriff: 13.04.2011]. URL: [http://www.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0265041749](http://www.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0265041749).
40. Giralt S. A randomized phase II trial of tandem transplantation vs thalidomide/dexamethasone maintenance therapy for patients with multiple myeloma failing to achieve complete remission after intensive induction therapy: study DM00-196; study summary [online]. [Zugriff: 12.04.2011]. URL: <http://utm-ext01a.mdacc.tmc.edu/dept/prot/clinicaltrialswp.nsf/Index/DM00-196>.
41. Knop S, Liebisch P, Hebart H, Holler E, Engelhardt M, Bargou RC et al. Allogeneic stem cell transplant versus tandem high-dose melphalan for front-line treatment of deletion 13q14 myeloma: an interim analysis of the German DSMM V trial. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 51.
42. Krishnan A, Pasquini MC, Ewell M, Stadtmauer EA, Alyea EP, Antin JH et al. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplants (AuHCT) with or without maintenance therapy (auto-auto) versus single AuHCT followed by HLA Matched Sibling Non-Myeloablative Allogeneic HCT (auto-allo) for patients with standard risk (SR) multiple myeloma (MM): results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0102 trial. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 41.
43. Stadtmauer EA, Krishnan A, Pasquini MC, Ewell M, Alyea EP, Antin JH et al. Tandem autologous stem cell transplants (auto-auto) with or without maintenance therapy versus single autologous transplant followed by HLA-matched sibling non- myeloablative allogeneic stem cell transplant (auto-allo) for patients (pts) with high risk (HR) multiple myeloma (MM):

results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT-CTN) 0102 trial. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 526.

44. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(12): 1145-1151.

45. Anderson KC, Andersen J, Soiffer R, Freedman AS, Rabinowe SN, Robertson MJ et al. Monoclonal antibody-purged bone-marrow transplantation therapy for multiple-myeloma. *Blood* 1993; 82(8): 2568-2576.

46. Arora M, McGlave PB, Burns LJ, Miller JS, Barke JN, Defor TE et al. Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(12): 1133-1140.

47. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2495-2502.

48. Attal M, Haroussau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" (IFM94). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S58.

49. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 226-230.

50. Attal M, Harousseau JL. Autograft and multiple myeloma: experience of the Intergroupe Francais du Myelome [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2001; 88(9): 888-892.

51. Attal MM, Harousseau JL, Facon TT, Michaux JL, Guilhot FF, Fruchard CC. Single versus double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Inter Group Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2000; 96(Suppl 1): 557a.

52. Attal M, Haroussau JL, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Fruchard C et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Blood* 1999; 94(10 Suppl 1): 714a.

53. Attal M, Payen C. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 1): S206.

54. Attal M, Payen C, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Monconduit M et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the Intergroupe Francais du Myelome. *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1): 418a.

55. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Harousseau J. Long-term follow-up of autotransplant (AT)-supported high-dose melphalan (hdm) for multiple myeloma (MM): update of Intergroup Francophone du Myelome (IFM), Southwest Oncology Group (SWOG), and Arkansas (ARK) Total Therapy (TT) trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 8519.
56. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1209-1214.
57. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P et al. Data supplement zu "Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences" (*J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1209-1214) [online]. 2009 [Zugriff: 18.05.2011]. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2010/01/19/JCO.2009.25.6081.DC1/figureDS1.pdf>.
58. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Cottler-Fox M, Zangari M, Fassas A et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1295-1303.
59. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 3016-3022.
60. Gahrton G, Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Long-term follow-up of upfront tandem autologous- RIC (reduced intensity conditioning) allogeneic transplantation versus autologous transplantation (NMAM2000) in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(Suppl 2): S2.
61. Gahrton G, Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Tandem autologous(ASCT)/ allogeneic reduced intensity conditioning transplantation (RIC) with identical sibling donor versus ASCT in previously untreated multiple myeloma (MM): long term follow up of a prospective controlled trial by the EBMT. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 52.
62. Bruno B, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 525.
63. Bruno B, Sorasio R, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Long term results of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for the treatment of myeloma. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 54.

64. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(11): 1110-1120.
65. Bruno B, Ciccone G, Boccadoro M. The authors reply. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2647-2648.
66. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Double autologous transplant versus tandem autologous: non myeloablative allogeneic transplant for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(11): 46.
67. Bruno B, Patriarca F, Rotta M, Maloney D, Mordini N, Casini M et al. Tandem auto-miniALLO approach for newly diagnosed multiple myeloma: an update of the Italian experience. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 2): S10.
68. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117(24): 6721-6727.
69. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2434-2441.
70. Cavo M, Cellini C, Zamagni E, Tosi P, Cangini D, Tacchetti P. Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(11): 155a-156a.
71. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, De Vivo A. The "Bologna 96" clinical trial of single vs. double autotransplants for previously untreated multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 100(11): 179a.
72. Soverini S, Cavo M, Cellini C, Terragna C, Zamagni E, Ruggeri D et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood* 2003; 102(5): 1588-1594.
73. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S. A multicenter randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation (TX) for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 1): S54.
74. Terragna C, Cavo M, Soverini S, Cellini C, Testoni N, De Vivo A. The translocation t(4;14) in multiple myeloma (MM): frequency and prognostic relevance in previously

untreated patients receiving either single or double autotransplants. *Blood* 2003; 102(11 Pt 1): 149a.

75. Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S, Cavo M. Bologna '96 clinical trial of single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol J* 2000; 1(Suppl 1): 67.

76. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: Lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109(8): 3588-3594.

77. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(9): 3474-3480.

78. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM9903 and IFM9904 trials comparing non myeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 1126.

79. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3914-3915.

80. Moreau P, Hulin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M et al. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006; 107(1): 397-403.

81. Moreau P, Garban F, Facon T, Hulin C, Attal M, Benboubker L et al. Preliminary results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by mini-allogeneic transplantation and double transplant in high-risk de novo multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(Suppl 1): S8.

82. Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch cooperative group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007; 92(7): 928-935.

83. Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MHJ et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1728-1733.

84. Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101(6): 2144-2151.
85. Lokhorst HM, Sonneveld P, Cornelissen JJ, Joosten P, Van Marwijk KM, Meinema J et al. Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphalan (IDM) followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(4): 317-322.
86. Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, Braun T, Silver S, Ayash L et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 801-807.
87. Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, Lilleby K, Schiffman K, Clift RA et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1447-1456.
88. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88(7): 2787-2793.
89. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, De la Rubia J, De Arriba F, Lahuerta JJ et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3591-3593.
90. Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Tandem autologous transplant versus reduced-intensity conditioned allogeneic transplant in chemosensitive patients with multiple myeloma not achieving complete remission or near-CR with a first autologous transplant: final results from a PHETEMA study. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 1): S63.
91. Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Hernandez-Garcia M, Hernandez-Ruiz B et al. Reduced intensity conditioned allogeneic transplant (Allo-RIC) versus a second autologous procedure in chemosensitive patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish Pethema/Gem study. *Haematologica* 2007; 92(6): 185-186.
92. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106(12): 3755-3759.

93. Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Feasibility and efficacy of a planned second transplant ("auto" or "mini-allo") intensification in patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish PETHEMA/GEM study. *Blood* 2005; 106(11): 425.
94. Shaw BE, Peggs K, Bird JM, Cavenagh J, Hunter A, Alejandro Madrigal J et al. The outcome of unrelated donor stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123(5): 886-895.
95. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-936.
96. Barlogie B, McCoy J, Lazarus HM, Forman S, Appelbaum F, Anderson KC et al. Long-term follow-up of previously untreated symptomatic myeloma patients treated with myeloablative therapy and sibling-matched allogeneic transplantation of the SWOG study 9321. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S223-S224.
97. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du My'elome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3): 731-735.
98. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; 17(24): 2815-2834.
99. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
100. Glausziou P, Chalmers L, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
101. Lokhorst H, Sonneveld P, Van Der Holt B, Kersten M, Van Oers M, Raymakers R et al. Final donor versus no donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the hovan 50/54 study [Abstract 1098]. *Haematologica* 2010; 95(Suppl 2): 451-452.
102. Haemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands. Clinical picture: MM (Multiple Myeloma); trial: HOVON 54 MM [online]. [Zugriff: 07.09.2011]. URL: [http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/mm.html?action=showstudie&studie\\_id=44&categorie\\_id=3#2](http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/mm.html?action=showstudie&studie_id=44&categorie_id=3#2).

103. Klein JP, Logan B, Harhoff M, Andersen PK. Analyzing survival curves at a fixed point in time. *Stat Med* 2007; 26(24): 4505-4519.
104. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v155-v157.
105. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure vs control. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(10): 1142-1145.
106. Mehta J, Singhal S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1101-1114.
107. Tricot GJ. What is the significance of molecular remission in multiple myeloma? *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5(2): 91-95.
108. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3160-3166.
109. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(2): 183-196.
110. Dingli D, Rajkumar SV. How best to use new therapies in multiple myeloma. *Blood Rev* 2010; 24(3): 91-100.
111. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2009; 360(25): 2645-2654.
112. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, Hayman SR, Geyer S, Kabat B et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10): 1179-1184.
113. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 100-106.
114. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhali A, Ben Romdhane N et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4): 1805-1810.

115. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhali A, Ben Romdhane N et al. Retraction of "Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial" (Blood 2008; 111(4): 1805-1810). Blood 2009; 113(24): 6265.
116. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood 2011; 117(23): 6063-6073.
117. Morris C, Iacobelli S, Brand R, Björkstrand B, Drake M, Niederwieser D et al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1674-1681.
118. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9(4): 278-288.
119. San Miguel JF. Relapse/refractory myeloma patient: potential treatment guidelines. J Clin Oncol 2009; 27(34): 5676-5677.
120. Kröger N, Zabelina T, Heinzelmann M, Schilling G, Wolschke C, Lellek H et al. Related vs unrelated donors after auto-allo tandem stem cell transplantation for newly diagnosed patients with multiple myeloma. Blood 2009; 114(22): Abstract 1201.
121. Pfrepper C, Lange T, Krahl R, Al Ali HK, Pnisch W, Basara N et al. Feasibility study of unrelated versus related stem cell transplantation following autologous SCT and low dose total body irradiation in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2010; 45(Suppl 2): S19-S20.
122. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. J Clin Oncol 2004; 22(14): 2816-2825.
123. Kröger N, Shaw B, Iacobelli S, Zabelina T, Peggs K, Shimoni A et al. Comparison between anti-thymocyte globulin and alemtuzumab and the possible impact of KIR-ligand mismatch in melphalan/fludarabine dose-reduced conditioning followed by HLA-matched and mismatched unrelated SCT in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2005; 35(Suppl 2): S49.
124. Buchner T. Donor availability and clinical trials for allogeneic stem cell transplantation. JAMA 2009; 302(15): 1647.

125. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Björkstrand B et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001; 113(1): 209-216.
126. Cook G, Bird JM, Marks DI. In pursuit of the allo-immune response in multiple myeloma: where do we go from here? *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(2): 91-99.
127. Harousseau JL. The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transplant* 2007; (12): 1123-1128.
128. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Perez-Simon JA et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4521-4530.
129. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827-1833.
130. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(9): 3447-3454.
131. Storb R, Yu C, Sandmaier B, McSweeney P, Georges G, Nash R et al. Mixed hematopoietic chimerism after hematopoietic stem cell allografts. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2): 677-678.
132. Storb R, Yu C, Sandmaier BM, McSweeney PA, Georges G, Nash RA et al. Mixed hematopoietic chimerism after marrow allografts: transplantation in the ambulatory care setting. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 872: 372-375.
133. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood Cells* 2001; 97(11): 3390-3400.
134. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8(4): 431-440.

135. Prentice RL. Surrogate and mediating endpoints: current status and future directions. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(4): 216-217.
136. Baker SG, Kramer BS. A perfect correlate does not a surrogate make. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 1-5.
137. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125(7): 605-613.
138. Dingli D, Pacheco JM, Nowakowski GS, Kumar SK, Dispenzieri A, Hayman SR et al. Relationship between depth of response and outcome in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25(31): 4933-4937.
139. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2003; 20(10): 1467-1473.
140. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26): 6333-6338.
141. Fonseca R. Strategies for risk-adapted therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 304-310.
142. Brundage M, Leis A, Bezjak A, Feldman-Stewart D, Degner L, Velji K et al. Cancer patients' preferences for communicating clinical trial quality of life information: a qualitative study. *Qual Life Res* 2003; 12(4): 395-404.
143. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PA, Lobb EA, Pendlebury S, Leighl N et al. Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1721-1730.
144. Tan SS, Uyl-de Groot CA, Huijgens PC, Fibbe WE. Stem cell transplantation in Europe: trends and prospects. *Eur J Cancer* 2007; 43(16): 2359-2365.
145. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2009 [online]. 05.2010 [Zugriff: 11.11.2010]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2009.pdf>.
146. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374(9686): 324-339.
147. Tam VC, Hotte SJ. Consistency of phase III clinical trial abstracts presented at an annual meeting of the American Society of Clinical Oncology compared with their subsequent full-text publications. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2205-2211.

148. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 29.07.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).

149. Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010: 489-493.

**Anhang A: Suchstrategie****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- **EMBASE** 1980 to 2011 January 14

#	Searches
1	exp MALIGNANT PLASMACYTOMA/
2	plasm##ytom\$.tw,ot.
3	kahler.tw,ot.
4	(plasm\$ adj2 (neoplas\$ or leuk?emi\$ or tumo?r\$)).tw,ot.
5	exp PLASMA CELL LEUKEMIA/
6	myelom\$.tw,ot.
7	or/1-6
8	exp STEM CELL TRANSPLANTATION/
9	exp ALLOTRANSPLANTATION/
10	exp AUTOTRANSPLANTATION/
11	exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/
12	exp MYELOABLATIVE CONDITIONING/
13	exp NONMYELOABLATIVE CONDITIONING/
14	exp REDUCED INTENSITY CONDITIONING/
15	(transplant\$ or graft\$).tw,ot.
16	(autograft\$ or autotransplant\$ or allograft\$ or allotransplant\$ or homograft\$ or homotransplant\$).tw,ot.
17	((blood or marrow or cord or h?emat\$) adj3 stem cell\$).tw,ot.
18	(allo-h?ct or pbsct).tw,ot.
19	(myeloablat\$ or nonmyeloablat\$ or reduced intens\$ or rist).tw,ot.
20	or/8-19
21	and/7,20
22	(animal not (human and animal)).sh.
23	21 not 22

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to January Week 1 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 14, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 14, 2011

#	Searches
1	exp MULTIPLE MYELOMA/
2	exp PLASMACYTOMA/
3	plasm##ytom\$.tw,ot.
4	kahler.tw,ot.
5	(plasm\$ adj2 (neoplas\$ or leuk?emi\$ or tumo?r\$)).tw,ot.
6	exp LEUKEMIA, PLASMA CELL/
7	myelom\$.tw,ot.
8	or/1-7
9	exp STEM CELL TRANSPLANTATION/
10	exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/
11	exp TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS/
12	exp TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS/
13	exp TRANSPLANTATION, CONDITIONING/
14	(transplant\$ or graft\$).tw,ot.
15	(autograft\$ or autotransplant\$ or allograft\$ or allotransplant\$ or homograft\$ or homotransplant\$).tw,ot.
16	((blood or marrow or cord or h?emat\$) adj3 stem cell\$).tw,ot.
17	(allo-h?ct or pbsct).tw,ot.
18	(myeloablat\$ or nonmyeloablat\$ or reduced intens\$ or rist).tw,ot.
19	or/9-18
20	and/8,19
21	(animals not (humans and animals)).sh.
22	20 not 21

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search plasmacytom*[tiab] or plasmocytom*[tiab]
#2	Search kahler[tiab]
#3	Search ((plasm*[tiab] and (neoplas*[tiab] or leukemi*[tiab] or leukaemi*[tiab] tumor*[tiab] or tumour*[tiab]))
#4	Search myelom*[tiab]
#5	Search #1 or #2 or #3 or #4
#6	Search transplant*[tiab] or graft*[tiab] or autograft*[tiab] or autotransplant*[tiab] or allograft*[tiab] or allotransplant*[tiab] or homograft*[tiab] or homotransplant*[tiab]
#7	Search (blood[tiab] or marrow[tiab] or cord[tiab] or hemat*[tiab] or haemat*[tiab]) and "stem cell*" [tiab]
#8	Search allo-hsct[tiab] or allo-hct[tiab] or pbsct[tiab]
#9	Search myeloablat*[tiab] or nonmyeloablat*[tiab] or reduced intens*[tiab] or rist[tiab]
#10	Search #6 or #7 or #8 or #9
#11	Search #5 and #10
#12	Search #11 NOT Medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 12, 2010
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4, 2010
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4, 2010
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4, 2010

ID	Search
#1	MeSH descriptor <b>Plasmacytoma</b> explode all trees
#2	MeSH descriptor <b>Multiple Myeloma</b> explode all trees
#3	plasmacytom* or plasmocytom*
#4	kahler
#5	(plasm* near/2 (leukemi* or leukaemi*))
#6	(plasm* near/2 neoplas*)
#7	(plasm* near/2 (tumor* or tumour*))
#8	MeSH descriptor <b>Leukemia, Plasma Cell</b> explode all trees
#9	myelom*
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	MeSH descriptor <b>Stem Cell Transplantation</b> explode all trees
#12	MeSH descriptor <b>Bone Marrow Transplantation</b> explode all trees
#13	MeSH descriptor <b>Transplantation, Autologous</b> explode all trees
#14	MeSH descriptor <b>Transplantation, Homologous</b> explode all trees
#15	MeSH descriptor <b>Transplantation Conditioning</b> explode all trees
#16	(transplant* or graft*)
#17	(autograft* or autotransplant*)
#18	(allograft* or allotransplant*)
#19	(homograft* or homotransplant*)
#20	(( blood or marrow or cord or haemat* or hemat*) near/3 stem cell* )
#21	(allo-hsct or allo-hct or pbsct)
#22	(myeloablat* or nonmyeloablat* or reduced intens* or rist )
#23	(#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22)
#24	(#10 AND #23)

**Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (mit Angabe von Ausschlussgründen)****Einschlussgrund E1 nicht erfüllt**

1. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo DJ et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005; 105(4): 1810-1814.
2. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI et al. Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 220-226.
3. Bellido M, Tobias A, Brunet S, Sierra J. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adult patients in first remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD004268.
4. Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1480-1484.
5. Cucuianu A, Bosly A. Hematopoietic stem cell transplantation in malignant lymphoproliferative diseases. *Rom J Intern Med* 1999; 37(3): 227-237.
6. Dong HK, Sang KS, Jin HB, Jong GK, Jong WL, Woo SM et al. Retrospective multicenter study of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by reduced-intensity conditioning or conventional myeloablative regimen. *Acta Haematol* 2005; 113(4): 220-227.
7. Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, Pati AR, Godder KT, Neglia WJ et al. Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood* 1997; 89(10): 3864-3872.
8. Holowiecki J, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Kruzel T, Markiewicz M, Kopera M et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(Suppl 4): S100-S103.
9. Inamoto Y, Oba T, Miyamura K, Terakura S, Tsujimura A, Kuwatsuka Y et al. Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Int J Hematol* 2006; 83(4): 356-362.
10. Mattsson J, Ringden O, Aschan J, Barkholt L, Dalianis T, Hagglund H et al. A low incidence of grade II to IV acute GVHD, but high mortality from infection using HLA-A, -B,

and -DR-identical unrelated donors and immunosuppression with ATG, cyclosporine, and methotrexate. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 735-736.

11. Mineishi S, Kanda Y, Saito T, Nakai K, Makimoto A, Kami M et al. Impact of graft-versus-host disease in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003; 121(2): 296-303.

12. Molina JR, Sanchez-Garcia J, Torres A, Alvarez MA, Serrano J, Casano J et al. Reticulocyte maturation parameters are reliable early predictors of hematopoietic engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; (2): 172-182.

13. Oyekunle A, Koehl U, Schieder H, Ayuk F, Renges H, Fehse N et al. CD34+-selected stem cell boost for delayed or insufficient engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 375-380.

14. Pineda-Roman M, Bolejack V, Arzoumanian V, Anaissie E, Van Rhee F, Zangari M et al. Complete response in myeloma extends survival without, but not with history of prior monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering disease. *Br J Haematol* 2007; 136(3): 393-399.

15. Szer J, Bardy P, Grigg A, Durrant S, Hutchins C, Herrmann R et al. Allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: the Australian experience. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(Suppl 2): S51-S53.

16. To LB, Roberts MM, Haylock DN, Dyson PG, Branford AL, Thorp D et al. Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9(4): 277-284.

17. Willenbacher W, Mumm A, Ruther A, Weis J, Bartsch HH. Somatic risk factors for intermediate and long-term sequelae after hematological stem cell therapy predictive for feasibility of a rehabilitation program. *Onkologie* 1998; 21(3): 217-223.

18. Yano K, Kanie T, Okamoto S, Kojima H, Yoshida T, Maruta I et al. Quality of life in adult patients after stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2000; 71(3): 283-289.

### **Einschlussgrund E2 nicht erfüllt**

1. Adam Z, Krejci M, Bacovsky J, Heilova N, Kuca B, Svojgrova M et al. Therapy of multiple myeloma with high-dose melphalan and peripheral blood stem cell (PBSC) support, followed by maintenance therapy with interferon alpha-2b monotherapy or sequential maintenance therapy with interferon alpha-2b and dexamethazone: report from ongoing study of Czech Myeloma Group [Tschechisch]. *Vnitr Lek* 1998; 44(7): 400-408.

2. Agustin MJ, Carcelen J, Casajus M, Rubio-Martinez A, Giraldo-Castellano P, Mendaza M. Bortezomib's use in patients with multiple myeloma. *Atencion Farmaceutica* 2006; 8(4): 201-208.
3. Alexanian R, Dimopoulos M, Smith T, Delasalle K, Barlogie B, Champlin R. Limited value of myeloablative therapy for late multiple myeloma. *Blood* 1994; 83(2): 512-516.
4. Alexanian R, Weber D, Giralt S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(10): 1037-1043.
5. Al-Ghamdi H, Leisenring W, Bensinger WI, Nash RA, Storb R, Appelbaum FR et al. A proposed objective way to assess results of randomized prospective clinical trials with acute graft-versus-host disease as an outcome of interest. *Br J Haematol* 2001; 113(2): 461-469.
6. Alvarnas JC, Forman SJ. Graft purging in autologous bone marrow transplantation: a promise not quite fulfilled. *Oncology* 2004; 18(7): 867-876.
7. Ancin I, Ferra C, Gallardo D, Peris J, Berlanga J, Gonzalez JR et al. Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(1): 39-45.
8. Attal M, Harousseau JL. Standard therapy versus autologous transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11(1): 133-146.
9. Barbui AM, Galli M, Dotti G, Belli N, Borleri G, Gritti G et al. Negative selection of peripheral blood stem cells to support a tandem autologous transplantation programme in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 202-210.
10. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, Van Rhee F, Pineda-Roman M, Hollmig K et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer* 2008; 113(2): 355-359.
11. Barlogie B, Haessler J, Pineda-Roman M, Anaissie E, Van Rhee F, Kiwan E et al. Completion of premaintenance phases in total therapies 2 and 3 improves clinical outcomes in multiple myeloma: an important variable to be considered in clinical trial designs. *Cancer* 2008; 112(12): 2720-2725.
12. Bashey A, Perez WS, Zhang MJ, Vesole DH, Reece DE, Goldschmidt H et al. Outcomes following syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: a matched comparison to autologous transplantation. *Blood* 2006; 108(11): 50.
13. Bishton M, Gilyead M, Das Gupta E, Williams C, Russell NH, Byrne JL. High dose melphalan or intermediate dose melphalan can be well tolerated and result in good response rates in selected elderly patients with myeloma. *Leuk Res* 2007; 31(8): 1071-1076.

14. Blade J, Esteve J, Rives S, Martinez C, Rovira M, Urbano-Ispizua A et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(8): 845-849.
15. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, Derigs G et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007; 92(8): 1083-1090.
16. Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, Van der Holt B, Cremer FW, Herrmann D et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia* 2007; 21(6): 1294-1299.
17. Calasanz MJ, Cigudosa JC, Odero MD, Garcia-Foncillas J, Marin J, Ardanaz MT et al. Hypodiploidy and 22q11 rearrangements at diagnosis are associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 98(2): 418-425.
18. Dimopoulos MA, Delasalle KB, Champlin R, Alexanian R. Cyclophosphamide and etoposide therapy with GM-CSF for VAD-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 1993; 83(2): 240-244.
19. Dingli D, Pacheco JM, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar SK, Lacy MQ et al. Serum M-spike and transplant outcome in patients with multiple myeloma. *Cancer Sci* 2007; 98(7): 1035-1040.
20. Dingli D, Pacheco JM, Nowakowski GS, Kumar SK, Dispenzieri A, Hayman SR et al. Relationship between depth of response and outcome in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25(31): 4933-4937.
21. Donatini B, Henon P, Becker M, Eisenmann JC, Beck-Wirth G. Peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: clinical benefits and cost analysis. *British Journal of Medical Economics* 1994; 7(I): 55-62.
22. Einsele H, Bamberg M, Budach W, Schmidberger H, Hess CF, Wormann B et al. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(6): 593-599.
23. El Mahou S, Attal M, Jamard B, Constantin A, Cantagrel A, Mazieres B et al. Do new therapeutic approaches (autotransplants, thalidomide, dexamethasone) improve the survival of patients with multiple myeloma followed in a rheumatology department? *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 175-182.

24. Facon T. Velcade (bortezomib) in the treatment of multiple myeloma: results of clinical trials [Französisch]. *Hematologie* 2004; 10(Spec Iss 3): 9-12.
25. Facon T, Mary JY, Harousseau JL, Attal M, Bosly A, Michaux JL et al. Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM): preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM protocol). *Blood* 1996; 88(10 Suppl Pt 1): 685a.
26. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benbouker L, Attal M, Pegourie B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9594): 1209-1218.
27. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92(9): 3131-3136.
28. Feyler S, Rawstron A, Jackson G, Snowden JA, Cocks K, Johnson RJ. Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: a UK myeloma forum phase 2 study. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 429-433.
29. Greb A, Bohlius J, Djulbegovic B, Wheatley K, Kober T, Engert A. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004626.
30. Hajek R, Krejci M, Scudla V, Bacovsky J, Vytrasova M, Faber E et al. Treatment of multiple myeloma with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation followed by maintenance therapy with interferon alpha or by sequential maintenance therapy with interferon alpha and dexametazone randomized trial '4w' of Czech Myeloma Group. *Klinicka Onkologie* 2002; 15(Suppl): 21-27.
31. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP, Collombat P, Facon T, Tigaud JD et al. Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood* 1992; 79(11): 2827-2833.
32. Hjorth M, Holmberg E, Rodjer S, Turesson I, Westin J, Wisloff F. Survival in conventionally treated younger (<60 years) multiple myeloma patients: no improvement during two decades. *Eur J Haematol* 1999; 62(4): 271-277.
33. Hundemer M, Klein U, Hose D, Raab MS, Cremer FW, Jauch A et al. Lack of CD56 expression on myeloma cells is not a marker for poor prognosis in patients treated by high-dose chemotherapy and is associated with translocation t(11;14). *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(11): 1033-1037.

34. Krejci M, Buchler T, Hajek R, Svobodnik A, Krivanova A, Pour L et al. Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(2): 159-164.
35. Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(6): 413-420.
36. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, Hayman SR, Geyer S, Kabat B et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10): 1179-1184.
37. Lenhoff S, Hjorth M, Turesson I, Westin J, Gimsing P, Wisloff F et al. Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. *Haematologica* 2006; 91(9): 1228-1233.
38. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, Van der Holt B, Martin H, Barge R et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(1): 124-127.
39. Lonial S, Hicks M, Rosenthal H, Langston A, Redei I, Torre C et al. A randomized trial comparing the combination of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of dendritic cell subsets in hematopoietic progenitor cell products. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(12): 848-857.
40. Mehta J. Treatment for elderly patients with multiple myeloma. *Lancet* 2008; 371(9617): 983.
41. Mellqvist UH, Lenhoff S, Johnsen HE, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G et al. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer* 2008; (1): 129-135.
42. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98(13): 3846-3848.
43. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly

diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du My'lome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3): 731-735.

44. Moreau P, Misbahi R, Milpied N, Morineau N, Mahe B, Vigier M et al. Long-term results (12 years) of high-dose therapy in 127 patients with de novo multiple myeloma. *Leukemia* 2002; 16(9): 1838-1843.

45. Murakami H, Handa H, Abe M, Iida S, Ishii A, Ishikawa T et al. Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 79(3): 234-239.

46. Olivieri A, Capelli D, Montanari M, Brunori M, Massidda D, Poloni A et al. Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(11): 1189-1195.

47. Palumbo A, Avonto I, Bruno B, Falcone A, Scalzulli PR, Ambrosini MT et al. Intermediate-dose melphalan (100 mg/m<sup>2</sup>)/bortezomib/thalidomide/dexamethasone and stem cell support in patients with refractory or relapsed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(6): 475-477.

48. Palumbo A, Bringhen S, Coravito T, Merla E, Capporella 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(9513): 825-831.

49. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112(8): 3107-3114.

50. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Falcone A, Liberati AM, Grasso M et al. A prospective, randomized, phase III study of melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL200) versus melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> (MEL100) in newly diagnosed myeloma patients. *Blood* 2006; 108(ASH Annual Meeting Abstracts): Abstract 55.

51. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104(10): 3052-3057.

52. Palumbo A, Falco P, Ambrosini MT, Petrucci MT, Musto P, Caravita T et al. Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *Eur J Haematol* 2005; 75(5): 391-395.

53. Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, Anaissie E, Tricot G, Van Rhee F et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. *Br J Haematol* 2008; 140(6): 625-634.
54. Porcher R, Levy V, Femand JP, Katsahian S, Chevret S, Ravaud P. Evaluating high dose therapy in multiple myeloma: use of quality-adjusted survival analysis. *Qual Life Res* 2002; 11(2): 91-99.
55. Schaar CG, Kluin-Nelemans HC, Te Marvelde C, Le Cessie S, Breed WP, Fibbe WE et al. Interferon- $\alpha$  as maintenance therapy in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 634-639.
56. Selby P, Zulian G, Forgeson G, Nandi A, Milan S, Meldrum M et al. The development of high dose melphalan and of autologous bone marrow transplantation in the treatment of multiple myeloma: Royal Marsden and St Bartholomew's Hospital studies. *Hematol Oncol* 1988; 6(2): 173-179.
57. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 93(1): 51-54.
58. Sirohi B, Powles R. Future challenges. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1157-1164.
59. Sirohi B, Powles R, Rudin C, Singhal S, Kulkarni S, Saso R et al. Re-use of the original infusional induction chemotherapy as salvage therapy in myeloma patients relapsing after one autograft. *Hematology* 2005; 10(5): 361-364.
60. Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren C, Vellenga E, Raymakers R, Verhoef G et al. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: updated analysis of the randomized phase III study HOVON 24 MM. *Blood* 2004; 104(11): 948.
61. Spencer A, Horvath N, Gibson J, Prince HM, Herrmann R, Bashford J et al. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 971-977.
62. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1788-1793.
63. Steingrimsdottir H, Gruber A, Kalin M, Bjorkholm M. Late infections after blood progenitor cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Am J Med* 2001; 110(4): 329-330.

64. Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; 81(5): 374-379.
65. Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE, Yiannoutsos CT, Fisher WB, Ansari RH et al. Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide, and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a hoosier oncology group trial, HEM01-21. *Oncologist* 2007; 12(1): 99-106.
66. Swedin A, Lenhoff S, Olofsson T, Thuresson B, Westin J. Clinical utility of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement identification for tumour cell detection in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 103(4): 1145-1151.
67. Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D et al. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86(4): 409-413.
68. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87(4): 408-414.
69. Ventura GJ, Barlogie B, Hester JP, Yau JC, Lemaistre CF, Wallerstein RO et al. High-dose cyclophosphamide, BCNU and VP-16 with autologous blood stem-cell support for refractory multiple-myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5(4): 265-268.
70. Vogl DT, Liu SV, Chong EA, Luger SM, Porter DL, Schuster SJ et al. Post-transplant outcomes of induction therapy for myeloma: Thalidomide and dexamethasone versus doxorubicin, vincristine, and dexamethasone prior to high-dose melphalan with autologous stem cell support. *Am J Hematol* 2007; (12): 1071-1075.
71. Worel N, Greinix H, Ackermann J, Kaufmann H, Urbauer E, Hocker P et al. Deletion of chromosome 13q14 detected by fluorescence in situ hybridization has prognostic impact on survival after high-dose therapy in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2001; 80(6): 345-348.
72. Wu KL, Beverloo B, Lokhorst HM, Segeren CM, Van der Holt B, Steijaert MM et al. Abnormalities of chromosome 1p/q are highly associated with chromosome 13/13q deletions and are an adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 136(4): 615-623.
73. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126(5): 715-721.

74. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100(4): 1168-1171.

75. Zervas K, Mihou D, Katodritou E, Pouli A, Mitsouli CH, Anagnostopoulos A et al. VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: Results of a multicenter randomized trial of the Greek myeloma study group. *Ann Oncol* 2007; (8): 1369-1375.

### **Einschlussgrund E3 nicht erfüllt**

1. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhal A, Ben Romdhane N et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4): 1805-1810.

2. Alvares CL, Davies FE, Horton C, Patel G, Powles R, Morgan GJ. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica* 2006; 91(1): 141-142.

3. Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97(9): 2574-2579.

4. Ballen KK, King R, Carston M, Kollman C, Nelson G, Lim S et al. Outcome of unrelated transplants in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(7): 675-681.

5. Barlogie B, Anaissie E, Van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007; 138(2): 176-185.

6. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93(1): 55-65.

7. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89(3): 789-793.

8. Barlogie B, Shaughnessy JD. Early results of total therapy II in multiple myeloma: implications of cytogenetics and FISH. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 337-339.

9. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 1021-1030.
10. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, Anaissie E, Van Rhee F, Zangari M et al. Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 2006; 107(7): 2633-2638.
11. Barlogie B, Tricot GJ, Van Rhee F, Angtuaco E, Walker R, Epstein J et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 135(2): 158-164.
12. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, Petersen FB, Bianco JA, Singer JW et al. Phase I study of busulfan and cyclophosphamide in preparation for allogeneic marrow transplant for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1992; 10(9): 1492-1497.
13. Björkstrand B, Ljungman P, Bird JM, Samson D, Gahrton G. Double high-dose chemoradiotherapy with autologous stem cell transplantation can induce molecular remissions in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(3): 367-371.
14. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD, McQuaker G, Parker A, Schey S et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20(19): 4022-4031.
15. Bruno B, Patriarca F, Sorasio R, Montefusco V, Guidi S, Console G et al. Unrelated donor haematopoietic cell transplantation after TBI-based non-myeloablative conditioning for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(Suppl 1): S8.
16. Bruno B, Sorasio R, Patriarca F, Montefusco V, Guidi S, Busca A et al. Unrelated donor haematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning for patients with high-risk multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 78(4): 330-337.
17. Cairoli R, D'Avanzo G, Barbarano L, Cafro A, Grillo G, Tresoldi E et al. Maintenance with intravenous pamidronate in multiple myeloma patients in complete remission after tandem autologous stem cell transplantation. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): 198.
18. Carella AM, Beltrami G, Corsetti MT, Scalzulli P, Carella AM Jr, Musto P. A reduced intensity conditioning regimen for allografting following autografting is feasible and has strong anti-myeloma activity. *Haematologica* 2004; 89(12): 1534-1536.
19. Cavo M, Bandini G, Benni M, Rosti GA, Terragna C, Lemoli RM et al. Allogeneic stem cell transplants for multiple myeloma. Bologna experience. *Cancer Research Therapy and Control* 1998; 6(1-4): 279-280.

20. Coleman EA, Coon S, Hall-Barrow J, Richards K, Gaylor D, Stewart B. Feasibility of exercise during treatment for multiple myeloma. *Cancer Nurs* 2003; 26(5): 410-419.
21. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 105(11): 4532-4539.
22. Curti A, Tosi P, Comoli P, Terragna C, Ferri E, Cellini C et al. Phase I/II clinical trial of sequential subcutaneous and intravenous delivery of dendritic cell vaccination for refractory multiple myeloma using patient-specific tumour idiotype protein or idiotype (VDJ)-derived class I-restricted peptides. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 415-424.
23. De Rosa L, Anghel G, Pandolfi A, Riccardi M, Amodeo R, Majolino I. Hemopoietic recovery and infectious complications in breast cancer and multiple myeloma after autologous CD34+ cell-selected peripheral blood progenitor cell transplantation. *Int J Hematol* 2004; 79(1): 85-91.
24. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Siegel D, Fassas A et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1547-1553.
25. Desikan KR, Tricot G, Dhodapkar M, Fassas A, Siegel D, Vesole DH et al. Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(5): 483-487.
26. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95(12): 4008-4010.
27. Fassas ABT, Barlogie B, Ward S, Jagannath S, Vesole D, Mattox S et al. Survival after relapse following tandem autotransplants in multiple myeloma patients: the University of Arkansas total therapy I experience. *Br J Haematol* 2003; 123(3): 484-489.
28. Fassas ABT, Spencer T, Desikan R, Zangari M, Anaissie E, Barlogie B et al. Cytotoxic chemotherapy following tandem autotransplants in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2002; 119(1): 164-168.
29. Fassas ABT, Spencer T, Sawyer J, Zangari M, Lee CK, Anaissie E et al. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 118(4): 1041-1047.

30. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Belanger B, Brandt L, Cavo M et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma using HLA-compatible sibling donors: an EBMT Registry study. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 2): 32.
31. Gahrton G, Tura S, Svensson H, Ljungman P, Blade J, Björkstrand B et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma: an update of the EBMT Registry. *Cancer Research Therapy and Control* 1998; 6(1-4): 267-269.
32. Galimberti S, Benedetti E, Morabito F, Papineschi F, Callea V, Fazzi R et al. Prognostic role of minimal residual disease in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. *Leuk Res* 2005; 29(8): 961-966.
33. Galli M, Nicolucci A, Valentini M, Belfiglio M, Delaini F, Crippa C et al. Feasibility and outcome of tandem stem cell autotransplants in multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90(12): 1643-1649.
34. Georges GE, Maris MB, Maloney DG, Sandmaier BM, Sorrow ML, Shizuru JA et al. Nonmyeloablative unrelated donor hematopoietic cell transplantation to treat patients with poor-risk, relapsed, or refractory multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(4): 423-432.
35. Hanamura I, Huang Y, Zhan F, Barlogie B, Shaughnessy J. Prognostic value of Cyclin D2 mRNA expression in newly diagnosed multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and tandem autologous stem cell transplantations. *Leukemia* 2006; 20(7): 1288-1290.
36. Kennedy GA, Durrant S, Butler J, Morton J, Western R, Bartlett ML et al. Outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma with a 153Sm-EDTMP-based preparative regimen. *Leukemia* 2005; 19(5): 879-880.
37. Ko OB, Kim S, Shim H, Lee JH, Ahn JM, Yoon SM et al. Double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a Korean single center study. *Korean J Intern Med* 2005; 20(3): 237-242.
38. Krivanova A, Hajek R, Krejci M, Scudla V, Indrak K, Bacovsky J et al. Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft: a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. *Onkologie* 2004; 27(3): 275-279.
39. Kroger N, Einsele H, Wolff D, Casper J, Freund M, Derigs G et al. Myeloablative intensified conditioning regimen with in vivo T-cell depletion (ATG) followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma: a phase I/II study of the German Study-Group Multiple Myeloma (DSMM). *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(11): 973-979.

40. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002; 100(12): 3919-3924.
41. Kulkarni S, Powles RL, Treleaven JG, Singhal S, Saso R, Horton C et al. Impact of previous high-dose therapy on outcome after allografting for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(7): 675-680.
42. Lee CK, Badros A, Barlogie B, Morris C, Zangari M, Fassas A et al. Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Exp Hematol* 2003; 31(1): 73-80.
43. Lehmann S, Isberg B, Ljungman P, Paul C. Cardiac systolic function before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(2): 187-192.
44. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Backstrom B, Carlson K et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 2006; 133(4): 389-396.
45. Maggini V, Buda G, Galimberti S, Conidi E, Giuliani N, Morabito F et al. Association of folate transporter SLC19A1 polymorphisms with the outcome of multiple myeloma after chemotherapy and tandem autologous transplantation. *Leukemia* 2007; 21(1): 176-178.
46. Maggini V, Buda G, Galimberti S, Conidi E, Giuliani N, Morabito F et al. Response to chemotherapy and tandem autologous transplantation of multiple myeloma patients and GSTP1 and TYMS polymorphisms. *Leuk Res* 2008; 32(1): 49-53.
47. Majolino I, Arana MG, Riccardi M, Locasciulli A, Bacigalupo A, Di Bartolomeo P et al. Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine and melphalan for allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(11): 5587.
48. Majolino I, Corradini P, Scime R, Falda M, Bosi A, Tarella C et al. High rate of remission and low rate of disease recurrence in patients with multiple myeloma allografted with PBSC from their HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(9): 767-773.
49. Majolino I, Davoli M, Carnevalli E, Locasciulli A, Di Bartolomeo P, Scime R et al. Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(4): 759-766.
50. Martinez C, Carreras E, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Esteve J, Fernandez-Aviles F et al. Allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for patients relapsing after autologous transplantation: experience from a single institution. *Leuk Res* 2001; 25(5): 379-384.

51. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102(2): 756-762.
52. Mikhael J, Samiee S, Stewart AK, Chen C, Trudel S, Franke N et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma: improved outcomes in patients with longer disease free interval after first autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 335.
53. Minnema MC, Van de Donk NW, Zweegman S, Hegenbart U, Schonland S, Raymakers R et al. Extramedullary relapses after allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation in multiple myeloma patients do not negatively affect treatment outcome. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 779-784.
54. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, Luger SM, Schuster SJ, Tsai DE et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(5): 417-422.
55. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004; 103(4): 1548-1556.
56. Perez-Simon JA, Sureda A, Fernandez-Aviles F, Sampol A, Cabrera JR, Caballero D et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2006; 20(3): 542-545.
57. Reece DE, Shepherd JD, Klingemann HG, Sutherland HJ, Nantel SH, Barnett MJ et al. Treatment of myeloma using intensive therapy and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(1): 117-123.
58. Schilling C, Harsdorf S, Tesch H, Wagner T, Andreesen R, Gramatzki M et al. Multicenter randomised trial of tandem myeloablative therapy supported by CD34+ selected vs. non-selected circulating haematopoietic progenitors in myeloma. *Ann Hematol* 1996; 73(Suppl 2): A171.
59. Schmidt-Hieber M, Blau IW, Trenscher R, Andreesen R, Stuhler G, Einsele H et al. Reduced-toxicity conditioning with fludarabine and treosulfan prior to allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(7): 389-396.
60. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995; 85(2): 588-596.

61. Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, Crowley J, Barlogie B. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(1): 7-11.
62. Van Dorp S, Meijer E, Van de Donk NW, Dekker AW, Nieuwenhuis K, Minnema MC et al. Single-centre experience with nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: prolonged remissions induced. *Neth J Med* 2007; 65(5): 178-184.
63. Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Bracy D et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996; 88(3): 838-847.
64. Zangari M, Van Rhee F, Anaissie E, Pineda-Roman M, Haessler J, Crowley J et al. Eight-year median survival in multiple myeloma after total therapy 2: roles of thalidomide and consolidation chemotherapy in the context of total therapy 1. *Br J Haematol* 2008; 141(4): 433-444.

**Einschlussgrund E4 nicht erfüllt**

*nicht vorhanden*

**Einschlussgrund E5 nicht erfüllt**

1. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. Gene therapy for multiple myeloma. *Curr Gene Ther* 2008; 8(4): 247-255.
2. Alyea EP, Anderson KC. Allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Cancer J* 2001; 7(3): 166-174.
3. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(9): 908-942.
4. Arnold K. Double stem cell transplant may benefit some myeloma patients. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(2): 98.
5. Attal M, Harousseau JL. The role of high-dose therapy with autologous stem cell support in the era of novel agents. *Semin Hematol* 2009; 46(2): 127-132.
6. Awedan A, Krol M, Blajer B, Rokicka M, Torosian T, Urbanowska E et al. Evaluation of relative anti-myeloma activity of high-dose melphalan followed by the first peripheral blood stem cell transplantation, as compared with the second transplantation, and to VAD chemotherapy. *Transplant Proc* 2003; 35(6): 2349-2351.

7. Ayuk F, Shimoni A, Nagler A, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG et al. Efficacy and toxicity of low-dose escalating donor lymphocyte infusion given after reduced intensity conditioning allograft for multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18(3): 659-662.
8. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114(3): 600-607.
9. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 822-829.
10. Barlogie B, Bolejack V, Schell M, Crowley J. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. *Ann Hematol* 2011; 90(4): 423-428.
11. Barlogie B, Vesole DH, Jagannath S. Salvage therapy for multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(8): 787-795.
12. Barlogie B, Zangari M, Bolejack V, Hollmig K, Anaissie E, Van Rhee F et al. Superior 12-year survival after at least 4-year continuous remission with tandem transplantations for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(6): 469-474.
13. Bensinger WL. Hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Control* 1998; 5(3): 235-242.
14. Björkstrand B. Autologous versus allogeneic stem cell grafting in multiple myeloma. *Cancer Research Therapy and Control* 1998; 6(1-4): 275-278.
15. Björkstrand B. European Group for Blood and Marrow Transplantation registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 219-225.
16. Björkstrand B, Ljungman P, Bird JM, Samson D, Brandt L, Alegre A et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Stem Cells* 1995; 13(Suppl 2): 140-146.
17. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 88(12): 4711-4718.
18. Blade J, Esteve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncol* 2000; 17(2): 77-84.

19. Bruno B, Giaccone L, Sorasio R, Boccadoro M. Role of allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009; 46(2): 158-165.
20. Caers J, Broek IV, De Raeve H, Michaux L, Trullemans F, Schots R et al. Multiple myeloma: an update on diagnosis and treatment. *Eur J Haematol* 2008; 81(5): 329-343.
21. Campagnaro E, Saliba R, Giralt S, Roden L, Mendoza F, Aleman A et al. Symptom burden after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2008; (7): 1617-1624.
22. Caravita T, Siniscalchi A, Liberati M, Spagnoli A, Dentamaro T, Tendas A et al. Double autologous stem cell transplantation (ASCT) as first line therapy for multiple myeloma (MM): extended follow up of a phase II trial. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 245.
23. Cavallo F, Ambrosini MT, Rus C, Boccadoro M, Palumbo A. The treatment of the elderly multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(3): 469-480.
24. Chiusolo P, Sica S, Piccirillo N, Giordano G, Laurenti L, La Barbera EO et al. Molecular and clinical follow-up after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Ann Hematol* 2001; 80(2): 90-95.
25. Corso A, Mangiacavalli S, Barbarano L, Alessandrino EP, Cairoli R, Morra E et al. Limited feasibility of double transplant in multiple myeloma: results of a multicenter study on 153 patients aged <65 years. *Cancer* 2007; 109(11): 2273-2278.
26. Couban S, Stewart AK, Loach D, Panzarella T, Meharchand J. Autologous and allogeneic transplantation for multiple myeloma at a single centre. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(8): 783-789.
27. Courneya KS, Keats MR, Turner AR. Physical exercise and quality of life in cancer patients following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Psychooncology* 2000; 9(2): 127-136.
28. Crowley J, Bolejack V, Robert K, Anderson K, Barlogie B. Prognostic factor analyses of myeloma (MM) survival outcomes on intergroup trial S9321 (int 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 8599.
29. Dey BR, McAfee S, Colby C, Sackstein R, Saidman S, Tarbell N et al. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(5): 320-329.

30. Dimopoulos MA. Tandem autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: is it applicable and effective outside clinical trials? *Haematologica* 2005; 90(12): 1588.
31. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A. Hematological malignancies: myeloma. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 10): x137-x143.
32. Djulbegovic B, He YW, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross J. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(11): 5103.
33. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Control* 2003; 10(1): 17-41.
34. Einsele H, Kanz L. Allogene Stammzelltransplantation. *Internist* 1999; 40(12): 1249-1256.
35. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, Bader P, Meisner C, Plasswilm L et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003; 121(3): 411-418.
36. Engelhardt M, Ihorst G, Behringer D, Finke J, Roth B. Incidence of monoclonal B-cell disease in siblings of patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91(2): 274-276.
37. Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wasch R, Spencer A, Patriarca F et al. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(8): 1424-1443.
38. Eom KS, Min CK, Lee S, Kim YJ, Kim SY, Kim HJ et al. Efficacy of up-front treatment with a double stem cell transplantation in multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(7): 432-438.
39. Facon T. Multiple myeloma of the bone [Französisch]. *Rev Prat* 2002; 52(1): 63-70.
40. Fefer A, Greenberg PD, Cheever MA. Treatment of multiple myeloma (MM) with chemoradiotherapy and identical twin bone marrow transplantation (BMT) [C-731]. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1982; 1: 188.
41. Fonseca R, Stewart AK. Targeted therapeutics for multiple myeloma: the arrival of a risk-stratified approach. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(3): 802-810.
42. Fujikawa K, Nakaseko C, Cho R, Abe D, Oda K, Tanaka H et al. Molecular remission of multiple myeloma with cytoreductive autografting followed by a dose-reduced allograft. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 997-999.

43. Gahrton G, Svensson H, Björkstrand B, Apperley J, Carlson K, Cavo M et al. Syngeneic transplantation in multiple myeloma: a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(7): 741-745.
44. Georges GE, Maris M, Sandmaier BM, Malone DG, Feinstein L, Niederweiser D et al. Related and unrelated nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1 ): 184-189.
45. Ghobrial IM, Leleu X, Hatjiharissi E, Hideshima T, Mitsiades C, Schlossman R et al. Emerging drugs in multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007; 12(1): 155-163.
46. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A, Weber D, Khouri I, Anderlini P et al. Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(6): 367-373.
47. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009; 23(10): 1904-1912.
48. Giralt S, Vesole DH, Somlo G, Krishnan A, Stadtmauer E, McCarthy P et al. Re: Tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(13): 964.
49. Gisslinger H, Kees M. Therapy strategies for multiple myeloma: current status. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115(13-14): 451-461.
50. Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R, Hunstein W. Hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Onkologie* 1995; 18(6): 518-523.
51. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Moos M, Haas R. High-dose chemotherapy in multiple myeloma. *Leukemia* 1997; 11(Suppl 5): S27-S31.
52. Gowans ID, Hepburn MD, Clark DM, Patterson G, Rawlinson PS, Bowen DT. The role of the Sysmex SE9000 immature myeloid index and Sysmex R2000 reticulocyte parameters in optimizing the timing of peripheral blood stem cell harvesting in patients with lymphoma and myeloma. *Clin Lab Haematol* 1999; 21(5): 331-336.
53. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71-87.
54. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. New questions about transplantation in multiple myeloma. *Oncology* 2006; 20(10): 1230-1242.

55. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. Cure of multiple myeloma: more hype, less reality. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(1): 1-18.
56. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): iv97-iv99.
57. Harousseau JL, Moreau P. Evolving role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6(2): 89-95.
58. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, Facon T, Avet-Loiseau H. Stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 603-618.
59. Harousseau JL, Shaughnessy J Jr, Richardson P. Multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 237-256.
60. He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD004023.
61. Heyll A, Aul C, Runde V, Thomas M, Schneider W. Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Onkologie* 1991; 14(6): 486-490.
62. Heyll A, Schneider P, Bauser U, Kobbe G, Hunerliturkoglu A, Aul C et al. Aktuelle Therapiekonzepte bei Patienten mit multiplem Myelom. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(40): 1201-1209.
63. Hippe E, Westin J, Wisloff F. Nordic Myeloma Study Group, the first 15 years: scientific collaboration and improvement of patient care. *Eur J Haematol* 2005; 74(3): 185-193.
64. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S et al. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* 2006; 83(2): 164-178.
65. Imrie K, Esmail R, Meyer RM. The role of high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice guideline of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 2002; 136(8): 619-629.
66. Isshiki I, Okamoto S, Kakimoto T, Chen CK, Mori T, Yokoyama K et al. Recurrence of autoimmune disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006; 84(4): 354-358.
67. Jantunen E. Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(11): 715-720.

68. Jehn U, Schalhorn A. Treatment of refractory disease in multiple myeloma. *Med Welt* 2002; 53(10): 328-331.
69. Johnson PW, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technol Assess* 1998; 2(8): 1-187.
70. Jung W, Zettl F, Schroers R. Multiples Myelom: Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(6): 283-286.
71. Karlin L, Arnulf B, Chevret S, Ades L, Robin M, De Latour RP et al. Tandem autologous non-myeloablative allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma relapsing after a first high dose therapy. *Bone Marrow Transplant* 2010; 46(2): 250-256.
72. Khaled Y, Mellacheruvu S, Reddy P, Peres E, Mineishi S. Long-term outcomes following myeloablative allogeneic transplantation for multiple myeloma compared to autologous transplantation and the impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(5): 325-326.
73. Khan SA, Moreb JS. Reversal of severe graft-versus-host disease after nonmyeloablative matched unrelated donor stem cell transplant by infusion of backup autologous peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(3): 267-268.
74. Kim DH, Bae NY, Sung WJ, Kim JG, Kim SW, Sohn SK et al. Hickman catheter site infections after allogeneic stem cell transplantation: single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36(10): 3203-3207.
75. Kofler DM, Mayr C, Wendtner CM. Current status of immunology in B cell malignancies. *Curr Drug Targets* 2006; 7(10): 1371-1374.
76. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(2): 183-196.
77. Kröger N. Autologous-allogeneic tandem stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(6): 813-821.
78. Kröger N, Shimoni A, Nagler A, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Fauser A et al. Current status and perspectives of dose-reduced conditioning followed by related and unrelated stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 1): 47-48.
79. Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Renges H, Zabelina T et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(3): 755-760.

80. Kumar A, Djulbegovic B. Re: Tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis; response. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(13): 966-967.
81. Kumar A, Kharfan-Dabaja M, Djulbegovic B. Re: tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis; response. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(20): 1431-1433.
82. Kuruvilla J, Shepherd YD, Sutherland HJ, Nevill TJ, Nitta J, Le A et al. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(8): 925-931.
83. Lahuerta JJ, Grande C, Martinez-Lopez J, De La Serna J, Toscano R, Ortiz MC et al. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 120(2): 296-303.
84. Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, De la Serna J, Blade J, Grande C, Alegre A et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2000; 109(2): 438-446.
85. Lange T, Niederwieser D. Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung. *Onkologisch* 2004; (3): 6-7.
86. Lemoli RM, Martinelli G, Zamagni E, Motta MR, Rizzi S, Terragna C et al. Engraftment, clinical, and molecular follow-up of patients with multiple myeloma who were reinfused with highly purified CD34+ cells to support single or tandem high-dose chemotherapy. *Blood* 2000; 95(7): 2234-2239.
87. Levenga H, Levison-Keating S, Schattenberg AV, Dolstra H, Schaap N, Raymakers RA. Multiple myeloma patients receiving pre-emptive donor lymphocyte infusion after partial T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation show a long progression-free survival. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(4): 355-359.
88. Littlewood TJ, Collins GP. Granulocyte and erythropoietic stimulating proteins after high-dose chemotherapy for myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1147-1155.
89. Liu H, Roberts C, Pumphrey P, Wingard JR, Moreb JS. Tandem autografts for multiple myeloma patients using two different conditioning regimens: an interim analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(Suppl 1): 65-66.
90. Lokhorst HM. Modern treatment methods in multiple myeloma: guidelines from the Dutch Haemato-Oncology Association (HOVON) [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(15): 808-813.

91. Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 817-835.
92. Majolino I, Vignetti M, Meloni G, Vegna ML, Scime R, Tringali S et al. Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients. *Haematologica* 1999; 84(9): 844-852.
93. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(9): 3447-3454.
94. Mandanas RA, Carter TH, Epstein RB, Roy V, Selby GB. Marrow and stem cell transplantation in Oklahoma: fifteen years of experience and results. *J Okla State Med Assoc* 1998; 91(6): 339-346.
95. Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, Tosi P, Soverini S, Cavo M et al. Prolonged relapse free survival and a favorable clinical outcome in multiple myeloma patients are predicted by molecular analysis after allogeneic or autologous stem cells transplantation. *Hematol J* 2001; 2(Suppl 1): 96.
96. Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, Ronconi S, Tosi P, Lemoli RM et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18(11): 2273-2281.
97. Martino M, Console G, Irrera G, Pratico G, Stelitano C, Callea V et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cells transplantation followed by a very low reduced intensity regimen with fludarabine plus cyclophosphamide and allograft improve complete remission rate in de novo multiple myeloma patients. *Am J Hematol* 2006; 81(12): 973-978.
98. Mateos MV, San Miguel JF. Bortezomib in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 701-715.
99. Mehta J. Re: Tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(20): 1430-1431.
100. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, Ayers D, Singhal S, Siegel D et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 887-892.
101. Mikhael JR, Zadeh S, Samiee S, Stewart K, Chen C, Trudel S et al. Second autologous stem cell transplant (ASCT) as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma: Improved outcomes in patients with longer disease free interval after first ASCT. *Blood* 2007; 110(11): 946.

102. Miura Y, Azuma T, Kusumi E, Matsumura T, Kami M, Komatsu T. Graft-versus-myeloma effects in reduced-intensity cord blood transplantation. *Int J Hematol* 2007; 86(5): 463-465.
103. Moehler TM, Hillengass J, Glasmacher A, Goldschmidt H. Thalidomide in multiple myeloma. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7(6): 431-440.
104. Moreau P. New drugs for myeloma [Französisch]. *Presse Med* 2006; 35(9 Pt 2): 1303-1308.
105. Moreau P. Tandem transplant or autologous transplant followed by allogenic transplant for multiple myeloma patients aged under 65 years [Französisch]. *Hématologie* 2007; 13(4): 233-234.
106. Moreau P. Autologous or reduced-intensity conditioning allotransplantation for de novo multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(7): 591-592.
107. Moreau P, Harousseau JL, Attal M. Allografting or autografting for myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2646-2648.
108. Moreb JS, Pumphrey P, Khan SA, Leather H, Finiewicz KJ, Reddy VS et al. Non-melphalan based conditioning regimens for tandem autografts in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(2): 165.
109. Morris C, Iacobelli S, Brand R, Björkstrand B, Drake M, Niederwieser D et al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1674-1681.
110. Murashige N, Kishi Y. Tandem bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 350(14): 1466.
111. Nakaseko T, Nishimura M. Allogeneic stem cell transplantation with non-meloablative or reduced-intensity conditioning for multiple myeloma [Japanisch]. *Rinsho Ketsueki* 2002; 43(5): 341-344.
112. Nath CE, Shaw PJ, Trotman J, Zeng L. Pharmacokinetics of melphalan in myeloma patients undergoing an autograft. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(7): 707-708.
113. Nemet D, Sertic D, Kovacevic-Metelko J, Bogdanic V, Mrcic M, Bojanic I et al. Double autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: a prospective single-centre study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 2): S252.

114. Nemet D, Sertic D, Mrcic D, Bojanic I, Batinic D, Durakovic N et al. Efficacy of double autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a prospective single center experience in 71 patients. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 2): 256.

115. Nemet D, Sertic D, Mrcic M, Bojanic I, Batinic D, Durakovic N et al. Stem cell transplantation for multiple myeloma in Croatia: evaluation of the efficacy of double autologous stem cell transplantation. *Leuk Res* 2007; 31(Suppl 2): S20-S21.

116. Niederwieser D, Schmitz N. Allogene Stammzelltransplantation nach reduzierter Konditionierung. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(36): A2347-A2348.

117. Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A et al. Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation: Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(37): A2381-A2386.

118. Oyan B, Koc Y, Kars A, Turker A, Akyuz C, Guc D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies and solid tumors: Hacettepe University Institute of Oncology experience. *Turkish Journal of Cancer* 2003; 33(1): 27-39.

119. Pacilli M, Saltarelli F, Moschetti A, Ferrari A, Montefusco E, Cox MC et al. Single and double autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a single center experience. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 221.

120. Palumbo A, Boccadoro M. A new standard of care for elderly patients with myeloma. *Lancet* 2007; 370(9594): 1191-1192.

121. Peest D, Ganser A. Therapie des multiplen Myeloms: Indikationen und Möglichkeiten. *Internist* 2007; 48(12): 1343-1348.

122. Peggs KS, Mackinnon S, Williams CD, D'Sa S, Thurai Sundaram D, Kyriakou C et al. Reduced-intensity transplantation with in vivo T-cell depletion and adjuvant dose-escalating donor lymphocyte infusions for chemotherapy-sensitive myeloma: limited efficacy of graft-versus-tumor activity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(4): 257-265.

123. Pichardo D, Singhal S, Mehta J, Rosen S. Recent developments and future directions in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18(4): 497-511.

124. Pineda-Roman M, Barlogie B, Anaissie E, Zangari M, Bolejack V, Van Rhee F et al. High-dose melphalan-based autotransplants for multiple myeloma: the Arkansas experience since 1989 in 3077 patients. *Cancer* 2008; (8): 1754-1764.

125. Pollack SM, O'Connor Jr TP, Hashash J, Tabbara IA. Nonmyeloablative and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a clinical review. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(6): 618-628.

126. Putkonen M, Rauhala A, Itala M, Kauppila M, Pelliniemi TT, Remes K. Double versus single autotransplantation in multiple myeloma: a single center experience of 100 patients. *Haematologica* 2005; 90(4): 562-563.
127. Qazilbash MH, Saliba R, De Lima M, Hosing C, Couriel D, Aleman A et al. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2006; 106(5): 1084-1089.
128. Qazilbash MH, Saliba R, Mendoza F, Roden L, Hosing C, Couriel DE et al. Salvage non-meloablative allogeneic transplantation after failure of an autologous transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 334.
129. Raab MS, Breitkreutz I, Anderson KC. Targeted treatments to improve stem cell outcome: old and new drugs. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1129-1137.
130. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(10): 1371-1382.
131. Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: new staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 665-680.
132. Reece D, Imrie K, Stevens A, Smith CA. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and clinical practice guideline. *Current Oncology* 2006; 13(5): 160-172.
133. Regelink JC, Van Roessel CH, Van Galen KP, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Zweegman S. Long-term follow-up of tandem autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): e741-743.
134. Rokicka M, Urbanowska E, Torosian T, Dwilewicz-Trojaczek J, Awedan A, Paluszewska M et al. Triple transplantation of autologous peripheral blood stem cells each time following conditioning with 100 mg/m<sup>2</sup> of melphalan for multiple myeloma patients in poor performance status. *Transplant Proc* 2003; 35(6): 2352-2354.
135. Roodman GD. Treatment strategies for bone disease. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1139-1146.
136. San Miguel JF, Blade Creixenti J, Garcia-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999; 84(1): 36-58.
137. Schilling G, Dierlamm J, Hossfeld DK. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of unknown significance. *Med Welt* 2005; 56(12): 559-568.

138. Schmid C, Weisser M, Ledderose G, Stotzer O, Schleuning M, Kolb HJ. Dosisreduzierte Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation: Grundprinzipien, klinische Protokolle und erste Ergebnisse. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(42): 2186-2192.
139. Seok L, Kim YJ, Park YH, Kim HJ, Kim DW, Lee JW et al. Autologous stem cell transplantation followed by nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation as a first-line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective phase 2 study. *Blood* 2003; 102(11): 5593.
140. Shaughnessy JD Jr, Zhan FH, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; (6): 2276-2284.
141. Shimizu K, Nagura E, Takatsuki K. Management of patients with multiple myeloma in Japan: data of 1,383 patients from 16 hospitals and 1 treatment group. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(12): 2465-2469.
142. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PW. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(2): 61-72.
143. Song K, Sutherland HJ, Shepherd JD, Mourad YA, Barnett MJ, Forrest DL et al. Short progression free survival post non-myeloablative sibling allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 4323.
144. Stadtmauer EA. Multiple myeloma, 2004: one or two transplants? *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2551-2553.
145. Stella-Holowiecka B, Czerw T, Holowiecka-Goral A, Giebel S, Wojnar J, Holowiecki J. Beta-2-microglobulin level predicts outcome following autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Transplant Proc* 2007; 39(9): 2893-2897.
146. Stiefelhagen P. Breaking News: Nachlese zum Jahrestreffen der American Society of Hematology; das Post-ASH-Treffen in Köln. *Internist* 2003; 44(7): 905-910.
147. Stiefelhagen P, Nickenig C, Hiddemann W. Breaking News: Bericht vom Post-ASH-2004-Meeting, 02. Februar 2005 in Köln. *Internist* 2005; 46(8): 927-933.
148. Subramaniam K, George B, Mathews V, Viswabandya A, Srivastava A, Chandy M. Salvage with a mini-allograft after primary engraftment failure following autologous transplant for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(4): 239-240.
149. Sucker C, Stockschläder M. Das extramedulläre Plasmozytom. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(4): 153-155.

150. Tan SS, Uyl-de Groot CA, Huijgens PC, Fibbe WE. Stem cell transplantation in Europe: trends and prospects. *Eur J Cancer* 2007; 43(16): 2359-2365.
151. Thomas SK, Richards TA, Weber DM. Lenalidomide in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 717-735.
152. Tiercy JM, Stadelmann S, Chapis B, Gratwohl A, Schanz U, Seger RA et al. Quality control of a national bone marrow donor registry: results of a pilot study and proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(6): 623-627.
153. Tricot G. Is more better in myeloma? *Blood Cells* 2008; 112(9): 3532.
154. Tricot G, Kern SE, Barlogie B. Re: Tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(13): 964-966.
155. Van de Donk NW, Kröger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel JF, Goldschmidt H et al. Remarkable activity of novel agents bortezomib and thalidomide in patients not responding to donor lymphocyte infusions following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(8): 3415-3416.
156. Van Rhee F. Is double autologous stem-cell transplantation appropriate for new multiple myeloma patients? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(2): 70-71.
157. Varterasian M, Janakiraman N, Karanes C, Abella E, Uberti J, Dragovic J et al. Transplantation in patients with multiple myeloma: a multicenter comparative analysis of peripheral blood stem cell and allogeneic transplant. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5): 462-466.
158. Vesole DH, Barlogie B, Jagannath S, Cheson B, Tricot G, Alexanian R et al. High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants. *Blood* 1994; 84(3): 950-956.
159. Vesole DH, Zhang L, Flomenberg N, Greipp PR, Lazarus HM. A phase II trial of autologous stem cell transplantation followed by mini-allogeneic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group ECOG E4A98 and E1A97. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 83-91.
160. Weisdorf D. GVHD the nuts and bolts. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 62-67.
161. Wisloff F, Gulbrandsen N, Nord E. Therapeutic options in the treatment of multiple myeloma: pharmacoeconomic and quality-of-life considerations. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(4): 329-341.

162. Zappasodi P, Corso A, Klersy C, Pica G, Mangiacavalli S, Varettoni M et al. Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: a single centre experience. *Eur J Cancer* 2006; 42(3): 396-402.

### **Ausschlussgrund A1**

1. Bruno B, Sorasio R, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Long term follow up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 192.

### **Ausschlussgrund A2**

1. Bashir Q, Thall P, Hosing C, Mendoza FL, Han E, Wang M et al. Salvage autologous or allogeneic stem cell transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 1185.

2. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber H, Greinix L, Volin L et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) vs ASCT followed by reduced-intensity conditioning allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: preliminary analysis of a prospective controlled trial by the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 1): S38.

3. Einsele H. Multizentrische Therapiestudie des multiplen Myeloms: Therapieoptimierungs-Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom für Patienten ≤ 60 Jahre im Stadium II/III (Stand 05/2001); Kurzprotokoll [online]. 05.2001 [Zugriff: 22.07.2010]. URL: <http://www.lymphome.de/Gruppen/MMSG/Protokolle/DSMMV/DSMMV-FlussdiagrammUndKurzprotokoll.pdf>.

4. Einsele H. Stem cell transplantation for MM: analysis of prognostic factors [online]. In: XIth International Myeloma Workshop; 28.07.2007; Kos, Griechenland. [Zugriff: 11.03.2009]. URL: [http://myeloma.org/pdfs/Kos2007\\_Einsele.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Kos2007_Einsele.pdf).

5. Einsele H, Hebart H, Liebisch P, Bargou R, Meisner C, Metzner B et al. Comparison of two high-dose chemotherapy regimens and autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma. *Onkologie* 2004; 27(Suppl 3): 34.

6. Einsele H, Knop S. Multi centre trial of DSMM for newly diagnosed multiple myeloma up to 60 years [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.10.2007 [Zugriff: 11.03.2009]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00546988>.

7. Einsele H, Liebisch P, Bargou R, Meisner C, Metzner B, Wandt H et al. Single high-dose chemotherapy versus tandem high dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation: preliminary analysis. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 1): 131.

8. Einsele H, Liebisch P, Bargou R, Meisner C, Metzner B, Wandt H et al. Intensified conditioning therapy followed by a single auto-PBSCT versus tandem high-dose melphalan: preliminary analysis. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 2): S48.
9. Einsele H, Liebisch P, Bargou R, Meisner C, Metzner B, Wandt H et al. Single high-dose chemoradiotherapy versus tandem high dose melphalan followed by Auto-SCT for advanced multiple myeloma: preliminary analysis. *Blood* 2004; 104(11): 156a.
10. Femand JP. MAG studies (1985 - 2005) [online]. In: Xth International Myeloma Workshop; 10.-14.04.2005; Sydney, Australien. [Zugriff: 11.03.2009]. URL: [http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005\\_Femand\\_P8.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Femand_P8.pdf).
11. Femand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell transplantation (ABSC) using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S59.
12. Femand JP, Marolleau JP, Alberti C, Divin M, Leblond V, Macro M et al. In single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: preliminary results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Blood* 2001; 98(11 Pt 1): 815a.
13. Femand JP, Desseaux K, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: long-term results of a two by two designed randomized trial in 225 young patients with multiple myeloma (MM). *Blood* 2009; 114(22): Abstract 2320.
14. Goldschmidt H. Behandlungsprotokoll zur sequentiellen Hochdosistherapie des Multiplen Myeloms: Single-Hochdosistherapie mit Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> und Transplantation peripherer hämatopoetischer Prognitorzellen vs. Tandem-Hochdosistherapie mit sequentiellem Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> und Transplantation peripherer hämatopoetischer Prognitorzellen: Studien-ID 71; Studienkennung GMMG-HD2 [online]. In: Deutsches KrebsStudienRegister. [Zugriff: 26.10.2010]. URL: [http://www.studien.de/includes/studien\\_ausgabe/studien\\_ausgabe.php?STUDIEN\\_ID=71](http://www.studien.de/includes/studien_ausgabe/studien_ausgabe.php?STUDIEN_ID=71).
15. Goldschmidt H. Single vs. double HDT in multiple myeloma [online]. In: XIth International Myeloma Workshop; 28.07.2007; Kos, Griechenland. [Zugriff: 11.03.2009]. URL: [http://myeloma.org/pdfs/Kos2007\\_Goldschmidt.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Kos2007_Goldschmidt.pdf).
16. Goldschmidt H. Single vs. double HDT in multiple myeloma: third analysis of the trial GMMG-HD2 [online]. In: Xth International Myeloma Workshop; 10.-14.04.2005; Sydney, Australien. [Zugriff: 11.03.2009]. URL: [http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005\\_Goldschmidt\\_P8.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Goldschmidt_P8.pdf).

17. Goldschmidt H. Single vs tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S61.
18. Goldschmidt H. Single vs double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 1): 38.
19. Goldschmidt H, Martin H, Hegenbart U, Ko Y, Glasmacher A, Gerhartz H et al. Tandem autologous transplantation (TPX) for multiple myeloma: first results of a German multicentre study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 1): 724.
20. Goldschmidt H, Martin H, Serke S, Hegenbart U, Glasmacher A, Ko Y et al. Tandem autologous transplantation (TPX) for multiple myeloma (MM): results of a German multicenter study. *Blood* 1998; 92(10): 2730.
21. Goldschmidt H, Martin H, Serke S, Hegenbart U, Glasmacher A, Ko Y et al. Tandem autologous transplantation (TPX) for multiple myeloma: results of a German multicentre study. *Br J Haematol* 1998; 102(1): 353.
22. Goldschmidt H, Martin H, Serke S, Schultze W, Hegenbart U, Egerer G et al. Tandem autologous transplantation for multiple myeloma: first results of a German multicentre study. In: Schulte W (Ed). *High-dose therapy and transplantation of haematopoietic stem cells*. Berlin: Blackwell; 2000. S. 15-20.
23. Goldschmidt H, Martin HH, Serke S, Schultze W, Hegenbart U, Glasmacher A et al. Tandem autologous transplantation (TPX) for multiple myeloma (MM): results of a German multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(Suppl 3): S4b.
24. Kanz L. Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses Atlanta, 2007: multiples Myelom [online]. 2008 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: [http://www.medizin.uni-tuebingen.de/webim2/dateien/postash/post\\_ash\\_2008\\_kanz.pdf](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/webim2/dateien/postash/post_ash_2008_kanz.pdf).
25. Knop S, Bauer K, Hebart H, Wandt H, Trumper L, Liebisch P et al. A randomized comparison of total-marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide with tandem high-dose melphalan in patients with multiple myeloma. *Blood* 2007; 110(11): 223A-224A.
26. Knop S, Liebisch P, Hebart H, Holler E, Engelhardt M, Bargou RC et al. Allogeneic stem cell transplant versus tandem high-dose melphalan for front-line treatment of deletion 13q14 myeloma: an interim analysis of the German DSMM V trial. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 51.
27. Kröger N, Zabelina T, Heinzelmann M, Schilling G, Wolschke C, Lellek H et al. Related vs unrelated donors after auto-allo tandem stem cell transplantation for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 1201.

28. Levy V, Katsahian S, Leblond V, Divin M, Macro M, Bouscary D et al. High-dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation: long term follow-up of 3 prospective studies including 455 patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S207.
29. Lokhorst H, Sonneveld P, Van Der Holt B, Kersten M, Van Oers M, Raymakers R et al. Final donor versus no donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the hovan 50/54 study [Abstract 1098]. *Haematologica* 2010; 95(Suppl 2): 451-452.
30. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, Ayers D, Singhal S, Bracy D et al. A single-center, matched-pair comparison of auto- and allografting in multiple myeloma. *Blood* 1996; 88(10): 2462.
31. Mohty M. The benefit of reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) as salvage treatment for relapsing multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S Pt 1): 452.
32. Moreau P, Garban F, Facon T, Hulin C, Attal M, Benboubker L. Preliminary results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by miniallogeneic transplantation and double autologous transplant in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(11): 43a.
33. Pfrepper C, Lange T, Krahl R, Al Ali HK, Pnisch W, Basara N et al. Feasibility study of unrelated versus related stem cell transplantation following autologous SCT and low dose total body irradiation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(Suppl 2): S19-S20.
34. Prinz E, Keil F, Kalhs P, Mitterbauer M, Drach J, Moser K et al. Efficient disease eradication with lower hematotoxicity by nonmyeloablative compared to myeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(11): 5410.
35. Rosinol L, Garcia-Sanz R, Lahuerta JJ, Hernandez-Garcia M, Sureda A, De la Rubia J et al. High-dose therapy/stem cell support (HDT), including tandem transplant, for primary refractory multiple myeloma (MM): results from the Spanish Myeloma Group (PETHEMA/GEM) in 49 patients. *Blood* 2005; 106(11): 5472.
36. Rotta M, Storer B, Sahebi F, Shizuru JA, Benedetto B, Lange T et al. Long-term outcome of autologous followed by, nonmyeloablative allografting from HLA-identical sibling for multiple myeloma (MM). *Blood* 2007; 110(11): 3029.
37. Rotta M, Storer BE, Lange T, Pulsipher M, Shizuru J, Bruno B et al. Nonmyeloablative allogeneic HCT from unrelated donors for multiple myeloma (MM). *Blood* 2009; 114(22): Abstract 3391

### Ausschlussgrund A3

1. Arpinati M, Chirumbolo G, Sauntharajah Y, Stanzani M, Bonifazi F, Bandini G et al. Higher numbers of blood CD14+ cells before starting conditioning regimen correlate with greater risk of acute graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation from related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(2): 228-234.
2. Baron F, Storb R, Storer BE, Maris MB, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4150-4157.
3. Belkacemi Y, Labopin M, Hennequin C, Hoffstetter S, Mungai R, Wygoda M et al. Reduced-intensity conditioning regimen using low-dose total body irradiation before allogeneic transplant for hematologic malignancies: experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2): 544-551.
4. Bethge WA, Hegenbart U, Stuart MJ, Storer BE, Maris MB, Flowers MED et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004; 103(3): 790-795.
5. Bevans MF, Marden S, Leidy NK, Soeken K, Cusack G, Rivera P et al. Health-related quality of life in patients receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(2): 101-109.
6. Diez-Campelo M, Perez-Simon JA, Gonzalez-Porras JR, Garcia-Cecilia JM, Salinero M, Caballero MD et al. Quality of life assessment in patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic as compared to autologous transplantation: results of a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(8): 729-738.
7. Flowers MED, Traina F, Storer B, Maris M, Bethge WA, Carpenter P et al. Serious graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 277-282.
8. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG et al. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007; (7): 2744-2748.
9. Kornblit B, Masmus T, Madsen HO, Ryder LP, Svejgaard A, Jakobsen B et al. Haematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning in Denmark: disease-specific outcome, complications and hospitalization requirements of the first 100 transplants. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(10): 851-859.
10. Mehta J, Gordon LI, Tallman MS, Winter JN, Evens AO, Frankfurt O et al. Does younger donor age affect the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation for hematologic malignancies beneficially? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(2): 95-100.

11. Prieto JM, Atala J, Blanch J, Carreras E, Rovira M, Cirera E et al. Patient-rated emotional and physical functioning among hematologic cancer patients during hospitalization for stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 307-314.

12. Sala-Torra O, Martin PJ, Storer B, Traina F, Sorrow ML, Storb R et al. Serious acute or chronic graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: a comparison of myeloablative and nonmyeloablative conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(10): 887-893.

13. Steingrimsdottir H, Gruber A, Bjorkholm M, Svensson A, Hansson M. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relation to underlying disease, type of high-dose therapy and infectious complications. *Haematologica* 2000; 85(8): 832-838.

14. Woog Kang B, Moon JH, Soo Chae Y, Gwang Kim J, Jung JS, Cho GJ et al. Comparative analysis of outcomes of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from related and unrelated donors. *Ann Hematol* 2010; 89(8): 813-820.

#### **Ausschlussgrund A4**

1. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, Young R, Wieringa GS, Morgenstern GR et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1995; 71(2): 326-330.

2. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood* 1996; 88(7): 2794-2800.

3. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, Martinelli G, Terragna C, Majolino I et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(5): 1927-1929.

4. Czyz J, Knopinska-Posluszny W, Ciepluch H, Mital A, Lewandowski K, Hellmann A. Treatment of multiple myeloma with high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic progenitor cell transplantation: a single centre experience. *Nowotwory* 2002; 52(3): 195-199.

5. De Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C, Fürst S, Stoppa AM, Coso D et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(11): 953-960.

6. Elice F, Raimondi R, Tosetto A, D'Emilio A, Di Bona E, Piccin A et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2006; 81(6): 426-431.
7. Fermand JP. High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long term follow-up of the prospective studies of the MAG group. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 1): 40.
8. Fisher MD. Update of the French studies of autologous transplantation in multiple myeloma. *Clin Lymphoma* 2001; 2(2): 80-83.
9. Gahrton G, Gratwohl A, Ernst P, Hermans J, Lyklema A, Zwaan FE. Allogeneic bone marrow transplantation in haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(Suppl 4): 4-6.
10. Gahrton G, Iacobelli S, Bandini G, Björkstrand B, Corradini P, Crawley C et al. Peripheral blood or bone marrow cells myeloablative conditioning allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(11): 1513-1518.
11. Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, Charbonnel C, Garban F, Hulin C et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5720-5726.
12. Lee CK, Barlogie B, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Morris C et al. Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(12): 873-878.
13. Lee CK, Zangari M, Fassas A, Thertulien R, Talamo G, Badros A et al. Clonal cytogenetic changes and myeloma relapse after reduced intensity conditioning allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 511-515.
14. Moreau P, Attal M, Garban F, Hulin C, Facon T, Marit G et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma: long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia* 2007; 21(9): 2020-2024.
15. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Szer J. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2001: progress report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Intern Med J* 2005; 35(1): 18-27.
16. Patel RC, Burzynski JA, Ochoa-Bayona JL. Efficacy and toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant for patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(2 Suppl 1): 57.

17. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Lopez-Martinez B, Tarin-Arzaga L, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem cell transplants: the Mexican experience. Bone Marrow Transplant 2005; 36(8): 715-720.

18. Zeiser R, Deschler B, Bertz H, Finke J, Engelhardt M. Extramedullary vs medullary relapse after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in multiple myeloma (MM) and its correlation to clinical outcome. Bone Marrow Transplant 2004; 34(12): 1057-1065.

#### **Ausschlussgrund “Nicht beschaffbar”**

1. Bensinger W, Smith MR, Ghobrial I. Sequencing choices in the treatment of multiple myeloma. J Natl Compr Canc Netw 2009; 7(Special Issue): 51-52.

**Anhang C: Liste der überprüften Übersichtsarbeiten**

1. Alyea EP, Anderson KC. Allotransplantation for multiple myeloma. *Cancer J* 2001; 7(3): 166-174.
2. Antin JH. Reduced-intensity stem cell transplantation: "...whereof a little more than a little is by much too much." *King Henry IV, part 1, I, 2. Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 47-54.
3. Attal M, Harousseau JL. Role of autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 747-759.
4. Attal M, Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL. Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 311-316.
5. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 480-492.
6. Bensinger WI. Is there still a role for allogeneic stem-cell transplantation in multiple myeloma? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 783-795.
7. Bensinger WI. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Front Biosci* 2007; 12(1): 4384-4392.
8. Bensinger WI. Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. *Leukemia* 2009; 23(3): 442-448.
9. Blade J. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? High-dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(10): 3469-3470.
10. Denz U, Haas PS, Wasch R, Einsele H, Engelhardt M. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1591-1600.
11. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3): 323-341.
12. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Control* 2003; 10(1): 17-41.
13. Einsele H, Knop S, Straka C. Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom: Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. *Onkologe* 2010; 16(3): 263-273.

14. Fonseca R. Strategies for risk-adapted therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 304-310.
15. Gahrton G. Progress in allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010; 85(4): 279-289.
16. Gahrton G, Björkstrand B. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(9): 1295-1300.
17. Gorner M, Spath-Schwalbe E. Modern treatment options for elderly patients with multiple myeloma. *Onkologie* 2008; 31(6): 335-342.
18. Harousseau JL. Stem cell transplantation in multiple myeloma (0, 1, or 2). *Curr Opin Oncol* 2005; 17(2): 93-98.
19. Harousseau JL. Role of stem cell transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(6): 1157-1174.
20. Harousseau JL. The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transplant* 2007; (12): 1123-1128.
21. Harousseau JL, Attal M. The role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Rev* 2002; 16(4): 245-253.
22. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v155-v157.
23. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, Facon T, Avet-Loiseau H. Stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 603-618.
24. Imrie K, Esmail R, Meyer RM. The role of high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice care Ontario practice guidelines initiative. *Ann Intern Med* 2002; 136(8): 619-629.
25. Jagannath S. Current standards for first-line therapy of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7(Suppl 5): S207-S214.
26. Kettle JK, Finkbiner KL, Klenke SE, Baker RD, Henry DW, Williams CB. Initial therapy in multiple myeloma: investigating the new treatment paradigm. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15(3): 131-141.
27. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(2): 183-196.

28. Kroger N. Mini-Midi-Maxi? How to harness the graft-versus-myeloma effect and target molecular remission after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2007; 21(9): 1851-1858.
29. Kröger N. Unrelated stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(6): 538-543.
30. Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B. Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. *Acta Haematol* 2011; 125(1-2): 8-22.
31. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCT). *Blood* 2007; 110(11): 936.
32. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 100-106.
33. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003; 4(5): 293-304.
34. Kumar S. Stem cell transplantation for multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(2): 162-170.
35. Kumar SK, Hayman SR, Kyle RA. Autologous stem cell transplantation in the elderly including pre- and post-treatment options. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1115-1121.
36. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962-2972.
37. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(4): 250-260.
38. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Perez-Simon JA et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4521-4530.
39. Mehta J, Singhal S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1101-1114.
40. Mehta J, Singhal S. Current status of autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(Suppl 1 ): S28-S34.

41. Naumann F, Schnell R, Herbst C, Brillant C, Schulz H, Greb A et al. First-line double high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004626.
42. Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2009; 23(3): 449-456.
43. Palumbo A, Rajkumar SV. Multiple myeloma: chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur J Haematol* 2010; 84(5): 379-390.
44. Pant S, Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(8): 877-885.
45. Prince HM, Adena M, Smith DK, Hertel J. Efficacy of single-agent bortezomib vs. single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic comparison. *Eur J Haematol* 2007; 79(2): 93-99.
46. Reece DE. Management of multiple myeloma: the changing landscape. *Blood Rev* 2007; 21(6): 301-314.
47. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Chauhan D et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 317-323.
48. Sirohi B, Powles R, Harousseau JL, Anderson KC. The evolving background for high-dose treatment for myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(12): 1097-1100.
49. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5074-5087.
50. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(10): 1399-1406.
51. Vesole DH, Simic A, Lazarus HM. Controversy in multiple myeloma transplants: tandem autotransplants and mini-allografts. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(8): 725-735.
52. Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Bracy D et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996; 88(3): 838-847.

**Anhang D: Übersicht wichtiger laufender Studien**

<b>Registriernummer<sup>a</sup></b>	<b>Titel</b>	<b>Zielgruppe</b>	<b>Therapie</b>
NCT00205764 <sup>a</sup>	Randomised, Non-Blind, Parallel Group Study to Compare Tandem High Dose Melphalan (200 mg/m <sup>2</sup> ) Versus Triple Intermediate Dose Melphalan (100 mg/m <sup>2</sup> ) and Stem Cell Transplantation in Induction Phase and Prednisolone/IFN Versus IFN in Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma	Neu erkrankte Patienten	2 x MEL 200/ASZT vs. 3 x MEL 100/ASZT
NCT00075829 <sup>a</sup>	A Trial of Tandem Autologous Stem Cell Transplants +/- Post Second Autologous Transplant Maintenance Therapy Versus Single Autologous Stem Cell Transplant Followed by Matched Sibling Non-Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant for Patients With Multiple Myeloma	Patienten ohne vorherige (autologe oder allogene) Stammzelltransplantation	ASZT + DEX / THAL vs. ASZT vs. ASZT + Allo-RIC
NCT00777998 <sup>a</sup>	Autologous-Allogeneic Tandem Stem Cell Transplantation and Maintenance Therapy With Thalidomide / DLI for Patients With Multiple Myeloma (MM) and Age < 55 Years: A Phase II-Study	Patienten ohne vorherige (autologe) Stammzelltransplantation	MEL 200 / ASZT + MEL 200 / ASZT + THAL vs. MEL 200 / ASZT + MEL 140 / Allo-RIC + THAL

(Fortsetzung)

**Übersicht wichtiger laufender Studien (Fortsetzung)**

<b>Registriernummer<sup>a</sup></b>	<b>Titel</b>	<b>Zielgruppe</b>	<b>Therapie</b>
ISRCTN16345835 <sup>b</sup>	Lenalidomide and dexamethasone with or without high-dose melphalan and autologous blood stem cell transplantation followed by lenalidomide maintenance in the treatment of relapsed multiple myeloma	Rezidivierende Patienten	3 x LD vs 3 x LD + MEL 200 + ASZT + LD-Erhaltungstherapie
NCT00807599*	Lenalidomide plus Low-dose Dexamethasone (Ld x 4 Cycles) Then Stem Cell Collection Followed by Randomization to Continued Ld or Stem Cell Transplantation (SCT) Plus Maintenance L	Nicht vorbehandelte symptomatische Patienten	4 x LD + LD-Erhaltungstherapie vs 4 x LD + ASZT
<p>Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DEX: Dexamethason; DLI: Donorlymphozyteninfusion; LD: Lenalidomid + Dexamethason; MEL 100: Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup>; MEL 200: Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>; THAL: Thalidomid</p> <p>a: unter <a href="http://www.ClinicalTrials.gov">www.ClinicalTrials.gov</a> identifiziert</p> <p>b: unter <a href="http://www.controlled-trials.com">www.controlled-trials.com</a> identifiziert</p>			

**Anhang E: Ergänzende Tabellen**

Tabelle 73: Nach Parmar berechnete Hazard Ratios für die Studien des Vergleichs der allogenen SZT mit der autologen SZT

<b>Studie</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95%-KI</b>
Alyea 2003	1,70	[1,15;2,51]
Anderson 1993	2,64	[0,64;10,82]
Arora 2005	1,25	[0,55;2,84]
HOVON 24	2,08	[1,40;3,07]
Lokhorst 1999	11,94	[0,48;297,18]
Reynolds 2001	1,48	[0,61;3,57]
S9321	5,47	[3,16;9,48]

## **Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### **Externe Sachverständige**

<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>
Lerch, Christian	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Richter, Bernd	nein	nein	nein	nein	nein	nein

### **Externes Review**

<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>
Goldschmidt, Hartmut	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>20</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters 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? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>21</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>20</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>21</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.