

Kurzfassung

Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung der autologen Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom durchgeführt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die

- Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der autologen Stammzelltransplantation bei Brustkrebspatienten im Vergleich zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport und die
- Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der autologen Stammzelltransplantation bei Brustkrebspatienten im Vergleich untereinander

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Die Zielpopulation der zu bewertenden Studien bildeten Patienten mit Brustkrebs (Mammakarzinom). Eingeschlossen wurden nur Studien, bei denen der Anteil an Brustkrebspatienten mehr als 80 % betrug oder bei denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt wurden.

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten, verwendet: Überlebenszeit (Gesamtüberleben), krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, therapiebedingte Komplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in den bibliografischen Datenbanken BIOSIS Previews / MEDLINE / EMBASE (Ovid) und The Cochrane LIBRARY (Wiley) durchgeführt, die letzte Recherche erfolgte 10/2008. Darüber hinaus wurde über die „AutoAlert“-Funktion von Ovid die aktuell publizierte Literatur in MEDLINE und EMBASE bis 08/2009 erfasst. Zur Identifizierung weiterer publizierter und nichtpublizierter Studien wurden eine Reihe zusätzlicher Quellen durchsucht. Dazu gehörten Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, aktuelle narrative Übersichten, HTA-Berichte), die Abstracts relevanter Kongresse sowie online zugängliche internationale Studienregister.

Es wurden ausschließlich randomisierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Autoren von Publikationen zu Studien wurden kontaktiert, wenn im Laufe der Bewertung Fragen aufgeworfen wurden, die anhand der Publikationen nicht beantwortet werden konnten. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar waren, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden im Folgenden getrennt für das *nichtmetastasierte* und *metastasierte* Mammakarzinom dargestellt. Mit Ausnahme eines männlichen Patienten wurden in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ausschließlich Frauen behandelt.

Nichtmetastasiertes Mammakarzinom

In die Nutzenbewertung zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – d. h., es liegen keine Fernmetastasen gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumoren vor – wurden 11 randomisierte Studien zur einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation (Einfach-ASZT) und 2 Studien zur autologen Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT) aufgenommen. Alle Studien waren als Überlegenheitsstudien gegenüber einer konventionellen bzw. dosisdichten Chemotherapie angelegt. In den Studien zur Einfach-ASZT wurden 2393 Patientinnen in der Prüfintervention und 2377 im Kontrollarm, in den Studien zu Tandem-ASZT 240 Patientinnen in der Prüfintervention und 241 im Kontrollarm untersucht.

In die Studien eingeschlossen wurden Patientinnen mit operablem Mammakarzinom und mindestens 4 befallenen axillären Lymphknoten. Die Interventions- und Kontrollgruppen waren bzgl. der Patientencharakteristika weitestgehend balanciert.

Wesentliche Aspekte für die Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität waren eine adäquate Zuteilungsverdeckung, die Nachvollziehbarkeit des Patientenflusses, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sowie Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial in 8 der 13 eingeschlossenen Studien (7 zur Einfach-ASZT, 1 zur Tandem-ASZT).

In allen Studien zum Vergleich der Einfach-ASZT mit einer konventionellen oder dosisdichten Chemotherapie war für die Zielgröße Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis wurde durch eine Meta-Analyse bestätigt. Aus 1 Studie zum Vergleich der Tandem-ASZT mit der dosisdichten Chemotherapie konnte dagegen ein Hinweis auf einen Nutzen der Tandem-ASZT für den 5-Jahres-Zeitpunkt abgeleitet werden. Dieser Hinweis auf einen Nutzen ist jedoch auf das verwendete Therapieregime der Studie beschränkt.

Für die Zielgröße krankheitsfreies Überleben oder einen vergleichbaren Endpunkt zeigte eine Meta-Analyse zum 5-Jahres-Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten

der Einfach-ASZT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie, sodass hiermit ein Beleg für einen Nutzen der Einfach-ASZT für diesen Zeitpunkt abgeleitet werden konnte. Auch für den Vergleich der Tandem-ASZT gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der Tandem-ASZT zum 5-Jahres-Zeitpunkt. Dieser Hinweis auf einen Nutzen ist auf das verwendete Therapieregime der einzigen Studie beschränkt, die einen statistisch signifikanten Vorteil der Tandem-ASZT zeigte.

Schwerwiegende Komplikationen wurden in 3 Kategorien unterteilt und bewertet: therapieassoziierte Mortalität, weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen der Toxizitätsgrade 3 bis 5¹ sowie sekundäre Neoplasien.

- Für die therapiebedingte Mortalität ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen der Einfach- und Tandem-ASZT. Nur 4 Studien zur Einfach-ASZT konnten in eine Meta-Analyse einbezogen werden. Dabei zeigte sich eine hohe Heterogenität der Ergebnisse. Insgesamt blieb aufgrund der vielen fehlenden Angaben in den übrigen Studien die Datenlage unklar.
- Auf Basis der Ergebnisse einzelner Studien war insgesamt ein Hinweis für ein Schadenspotenzial der Einfach-ASZT im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie für die Zielgröße schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen ableitbar. Meta-Analysen waren auch für diese Zielgröße(n) nicht durchführbar. In den Studien zur Tandem-ASZT zeichnete sich weder ein Nutzen noch ein Schaden für einen der Behandlungsarme ab.
- Für die Zielgröße sekundäre Neoplasien waren zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen. Ebenfalls ergaben die durchgeführten Meta-Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch für den Vergleich der Tandem- gegenüber der Einfach-ASZT ergab sich kein Hinweis auf einen Schaden oder Nutzen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten 5 Studien zur Einfach-ASZT versus eine konventionelle Chemotherapie in die Nutzenbewertung aufgenommen werden. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war aufgrund der unterschiedlich eingesetzten Erhebungsinstrumente und der unterschiedlichen Darstellung der Ergebnisse nicht möglich. Zusammengefasst ließ sich aus den Ergebnissen ableiten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität für einzelne Funktionen bzw. Symptome deutlich stärker – zum Teil statistisch signifikant – in der Gruppe der transplantierten Patientinnen nach der Therapie eingeschränkt war. Gemeinsam war allen Ergebnissen, dass sich diese Unterschiede mit zunehmendem Abstand zur Therapie relativierten, sodass sich aus diesen

¹ gemäß Schweregrad 3-5 der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Ergebnissen langfristig betrachtet kein Nachteil für die Einfach-ASZT ableiten ließ. Der Nutzen oder Schaden für die Tandem-ASZT war aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar.

Subgruppenanalysen konnten aus 5 Studien zur Einfach-ASZT und 1 Studie zur Tandem-ASZT in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Zusammengefasst ließen sich auf Basis der durchgeführten Interaktionstests für die Einfach-ASZT Vorteile für Patientinnen jüngeren Alters ableiten, wobei unklar blieb, ob die Altersgrenze bei 40 oder 50 Jahren zu ziehen ist. Auf Basis jeweils 1 Studie zeichnete sich darüber hinaus ein Vorteil für prämenopausale Patientinnen, für Patientinnen mit einer höheren Grading-Gruppe, mit höherem Nodalstatus oder positivem Östrogenrezeptorstatus negativem HER2/neu-Status ab. Für die Tandem-ASZT wurden lediglich Subgruppenanalysen in 1 Studie durchgeführt, wobei Angaben zur Interaktion von Subgruppenmerkmal und Therapie fehlten. Auf Basis dieser Ergebnisse ließ sich weder ein Nutzen noch ein Schaden der autologen Transplantation für einzelne Subgruppen ableiten.

Metastasiertes Mammakarzinom

In die Nutzenbewertung zum metastasierten Mammakarzinom wurden 4 randomisierte Studien zur Einfach- und 2 Studien zur Tandem-ASZT aufgenommen. Alle Studien waren als Überlegenheitsstudien angelegt. In der Kontrolle wurden die Patientinnen entweder mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt oder in 1 Studie mit einer Einfach-ASZT (Prüfintervention Tandem-ASZT). In die Studien zur Einfach-ASZT wurden 342 Patientinnen in der Prüfintervention und 321 im Kontrollarm, in den Studien zu Tandem-ASZT 142 Patientinnen in der Prüfintervention und 138 im Kontrollarm untersucht.

In die Studien eingeschlossen wurden Mammakarzinompatientinnen mit Fernmetastasen. Die Studien zeichneten sich durch einen hohen Anteil an Patientinnen mit partieller Remission aus (71 bis 88 %). Mit einigen wenigen Ausnahmen waren die Studien bzgl. der Patientencharakteristika balanciert.

Die Beurteilung des studienübergreifenden Verzerrungspotenzials ergab die Einstufung hoch in 3 der 6 eingeschlossenen Studien (2 zur Einfach-ASZT, 1 zur Tandem-ASZT).

Für die Zielgröße Gesamtüberleben war lediglich in 1 von 4 Studien zum Vergleich der Einfach-ASZT mit der konventionellen Chemotherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Einfach-ASZT zu verzeichnen. In der Meta-Analyse für den 3-Jahres-Zeitpunkt ergab sich eine hohe Heterogenität, sodass die Angabe eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war. Aus der einzigen Studie, die einen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten der Einfach-ASZT zeigte, ließ sich kein Hinweis auf einen Nutzen ableiten, da die anderen 3 eingeschlossenen Studien konsistent keine Überlegenheit der Einfach-ASZT zeigten. In den beiden Studien zur Tandem-ASZT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Zielgröße krankheitsfreies Überleben oder einen vergleichbaren Endpunkt zeigte sich in 3 von 4 Studien zur Einfach-ASZT ein statistisch signifikanter Vorteil für die autologe Transplantation. Dieser Effekt wurde durch eine Meta-Analyse zum 3-Jahres-Zeitpunkt bestätigt, sodass ein Beleg für einen Nutzen der Einfach-ASZT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie abgeleitet werden konnte. Für die Tandem-ASZT war für diese Zielgröße in beiden in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zu verzeichnen.

Schwerwiegende Komplikationen wurden wie in den Studien zum *nichtmetastasierten* Mammakarzinom in 3 Kategorien unterteilt und bewertet:

- Lediglich in den Transplantationsarmen wurden therapiebedingte Todesfälle registriert, wobei sich keine auffälligen Unterschiede zwischen der Einfach- und Tandem-ASZT ergaben. Aufgrund unzureichender bzw. fehlender Angaben für die Kontrollgruppen war es nicht möglich, Meta-Analysen für diese Zielgröße durchzuführen. Ein potenzieller Schaden ließ sich aus den zur Verfügung stehenden Daten für die autologe Stammzelltransplantation nicht ableiten.
- In allen Studien zum Vergleich der Einfach- oder Tandem-ASZT mit einer konventionellen Chemotherapie waren die schwerwiegenden Toxizitäten im Transplantationsarm erhöht. Soweit eigene Berechnungen möglich waren, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit liegt ein Hinweis auf einen Schaden der Einfach-ASZT für den o. g. Vergleich vor. Für den Vergleich der Tandem- mit der Einfach-ASZT ergab sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden. Meta-Analysen waren auch für diese Zielgröße(n) nicht durchführbar.
- Sekundäre Neoplasien wurden nur in 2 Studien berichtet, wobei nur in 1 Studie auch Angaben für die Kontrollgruppe vorlagen. Der Anteil der Patientinnen war in beiden Behandlungsarmen gering. Aus diesen Angaben ließ sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der autologen Stammzelltransplantation für diesen Endpunkt ableiten.

Für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte keine Studie in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.

Subgruppenanalysen wurden in 2 Studien zur Einfach-ASZT durchgeführt. Da in keiner der in die Nutzenbewertung einbezogenen Subgruppenanalysen Interaktionstests durchgeführt wurden, blieb unklar, ob bestimmte Patientengruppen von der autologen Stammzelltransplantation profitieren.

Fazit

Für das *nichtmetastasierte Mammakarzinom* – d. h., es liegen keine Fernmetastasen vor – ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen der *einfach durchgeführten* autologen Stammzell-

transplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie für das krankheitsfreie Überleben bzw. einen vergleichbaren Endpunkt zum 5-Jahres-Zeitpunkt. Es existiert allerdings auch ein Hinweis auf einen Schaden bedingt durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen. Dieser Hinweis auf einen Schaden ist auch auf den Vergleich mit einer dosisdichten Chemotherapie zu übertragen. Für die *autologe Tandem-Transplantation* im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie können weder Belege noch Hinweise für einen Nutzen oder Schaden bezüglich der in diesem Bericht bewerteten Zielgrößen abgeleitet werden. Wird dagegen die *autologe Tandem-Transplantation* mit einer dosisdichten Chemotherapie verglichen, ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen für die Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben. Dieser Hinweis ist allerdings auf das Therapieregime der WSG AM-01-Studie beschränkt, aus der dieser Nutzen abgeleitet wurde. Grundsätzlich ist zu beachten, dass – mit Ausnahme einer Studie – in der Vergleichsbehandlung der in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie eingesetzt wurde, während heute im Allgemeinen bei Patientinnen mit nichtmetastasiertem nodalpositivem Mammakarzinom ein Taxan-basiertes Chemotherapieprotokoll empfohlen wird.

Für das *metastasierte Mammakarzinom* ergibt sich für das krankheitsfreie Überleben bzw. einen vergleichbaren Endpunkt ein Beleg für einen Nutzen der *einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation* gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Dem gegenüber steht ein Hinweis auf einen Schaden, bedingt durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen. Für die *autologe Tandem-Transplantation* im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie liegt ebenfalls ein Hinweis auf einen Schaden durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen vor. Ein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen lässt sich für die *autologe Tandem-Transplantation* für keine der in diesem Bericht bewerteten Zielgrößen ableiten.

Es ist nicht auszuschließen, dass einzelne Subgruppen von Patientinnen mit Mammakarzinom von der autologen Stammzelltransplantation profitieren. Subgruppenanalysen wurden jedoch nur in wenigen Studien an selektierten Patientenkollektiven durchgeführt, und die statistische Signifikanz der Subgruppenunterschiede bleibt unklar. Es kann daher kein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Nutzen abgeleitet werden.

Insbesondere für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, für die es nach wie vor keine kurativen Behandlungsoptionen gibt, sind alternative Therapieansätze – unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen und gegebenenfalls in Verbindung mit der autologen Stammzelltransplantation – notwendig. Da die autologe Stammzelltransplantation in ihren Anfängen auf Basis einer unsicheren Datenlage in die Versorgung eingeführt wurde, sollte die Evaluierung weiterer Therapieansätze nur im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

Schlagwörter: autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation, Hochdosischemotherapie, Hochdosischemotherapie, dosisdichte Chemotherapie, myeloablativ, Brustkrebs, Mammakarzinom, randomisierte Studie, systematische Übersicht