

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 16.10.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Aktualisierung der Nutzenbewertung einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom beauftragt.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags N05-03C ergeben.

## **Methoden**

Für den vorliegenden Rapid Report fand im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N05-03C.

In den Bericht konnten für 9 mögliche verschiedene Vergleiche randomisierte kontrollierte Studien (RCT), kontrollierte klinische Studien (CCT) oder vergleichende Studien unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT (sogenannte non-CCT) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen. Dabei wurden Studien mit niedrigerem Evidenzgrad ausschließlich in die Bewertung einbezogen, wenn Studien mit höherem Evidenzgrad nicht in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich vorlagen.

Es wurde eine systematische (Update-)Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgten eine Suche nach relevanten (systematischen) Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie eine 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 Aktualisierung der Suche fand am 17.10.2014 statt. Darüber hinaus wurden (systematische) Übersichten sowie die öffentlich zugänglichen Studienregister Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal durchsucht. Des Weiteren wurden vom G-BA Autorenanfragen bezüglich Studienergebnissen zu bereits im Abschlussbericht N05-03C identifizierten Studien gestellt, zu denen keine Vollpublikation vorlag.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche und aus der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie für potenziell relevante Studien aus (systematischen) Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der

einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Die Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß dem aktuell gültigen Methodenpapier.

### ***Ergebnisse***

Zu 3 von 9 Fragestellungen lagen weder zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C noch bei Erstellung des Arbeitspapiers GA11-01 oder dieses Rapid Reports Daten vor. Dies betraf die folgenden Fragestellungen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie, myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation und allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.

Zu 3 weiteren Fragestellungen konnten im Abschlussbericht N05-03C Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung verwendet werden (mehrfache versus einfache autologe Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie und myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation). Weitere Studien wurden hierzu im Rahmen der Update-Recherche nicht gefunden. Die Gesamtaussagen des Abschlussberichts N05-03C änderten sich daher nicht.

Zu den drei übrigen Fragestellungen konnten durch die Update-Recherche weitere Studien identifiziert werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden erläutert.

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

Zur Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender konnte in der Update-Recherche eine kleine retrospektive Studie (non-CCT) identifiziert werden (El-Cheikh 2012). In der Studie fand sich für keinen der berichteten Endpunkte wie Gesamtüberleben, therapie-beziehungsweise transplantationsbezogene Mortalität oder Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) ein statistisch signifikanter Unterschied. Es konnte für keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ermittelt werden.

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

Für die Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung konnte zusätzlich zu den 3 bereits im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003) eine weitere Publikation identifiziert werden (Bensinger 2012). Bei der Studie handelte es sich ebenso wie bei den 3 anderen um einen non-CCT. Bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD wies sie in dieselbe Richtung wie die 3 zuvor eingeschlossenen Studien. Zudem berichtete die neu eingeschlossene Bensinger-2012-Studie als einzige Studie innerhalb dieser

Fragestellung Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie tödlich verlaufende Infektionen (26 % vs. 4 %), multiples Organversagen (11 % vs. 0 %), idiopathisches Pneumoniesyndrom (6 % vs. 0 %) und tödlich verlaufende akute GvHD (13 % vs. 0 %) traten in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung statistisch signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung. Einzig die tödlich verlaufende chronische GvHD (1 % vs. 9 %) kam in letztgenannter Gruppe statistisch signifikant häufiger vor als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung. Aufgrund der insgesamt geringen qualitativen Ergebnis-sicherheit hat sich die Gesamtbewertung des Abschlussberichts N05-03C nicht geändert: Es konnte bei dieser Fragestellung zu keinem der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben

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

Zu der letzten der 9 Fragestellungen lagen die meisten Studien vor. In insgesamt 6 Studien wurde die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer autologen Stammzelltransplantation verglichen. 4 dieser Studien waren bereits Bestandteil des Abschlussberichts N05-03C (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). Eine weitere wurde im Arbeitspapier GA11-01 evaluiert (BMT CTN 0102). In der Update-Recherche zu diesem Rapid Report wurde neben einem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie eine sechste Studie identifiziert (HOVON 50/54). Bei allen Studien handelte es sich um kontrollierte klinische Studien, wobei 2 die Kriterien einer sogenannten genetischen randomisierten Studie erfüllten.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich insgesamt ein uneinheitliches Bild mit einem statistisch signifikanten Ergebnis (Bruno 2007: Hazard Ratio = 0,5, 95 %-Konfidenzintervall [0,3; 0,8], p-Wert < 0,001) zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation (auto-allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation (auto-auto). In der Studie Björkstrand 2011, in der die Patienten im Kontrollarm fakultativ eine einfache oder zweifache autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war (p-Wert = 0,03). In den 4 anderen Studien (BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten gegenüber dem Arbeitspapier GA11-01 die Ableitung der Beleglage nicht: Die Studien ergaben einen Hinweis darauf, dass die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation

im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation einen Zusatznutzen im Gesamtüberleben bietet.

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt berichteten, in der auto-allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der (auto-)auto-Gruppe. In 3 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011, HOVON 50/54) wurden statistisch signifikante Nachteile für die auto-allo-RIC-Gruppe berichtet ( $p < 0,001$ ), wobei sich dieser Nachteil in der BMT-CTN-0102-Studie nur auf einen Teil der Patienten bezog. Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten, aber nicht für die 8-Jahres-Raten berichtet. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Unverändert lässt die vorhandene Evidenz den Hinweis darauf zu, dass die allogene Stammzelltransplantation und dosisreduzierte Konditionierung (nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation eine erhöhte therapiebezogene Mortalität und damit einen Schaden nach sich zieht.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten kamen in diesem Rapid Report keine neuen Informationen hinzu, weshalb die Bewertung des Arbeitspapiers GA11-01 bestehen blieb: Die Datenlage war unzureichend und es fand sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der auto-allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannbreite von 11 bis 48 % und 23 bis 66 %. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation gewertet.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

### ***Fazit***

Unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten und in diesem Rapid Report neu eingeschlossenen Studien änderte sich gegenüber den früheren Berichten für keine der 9 Fragestellungen die Ableitung der Beleglage oder das Fazit.

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

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