

IQWiG-Berichte – Nr. 110

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102

Arbeitspapier

Auftrag: GA11-01
Version: 1.0
Stand: 19.12.2011

IQWiG-Berichte – Nr. 110

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102

Arbeitspapier

Arbeitspapier zum Auftrag N05-03C

Version: 1.0

Stand: 19.12.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102

Auftraggeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

ISSN: 1864-2500

An der Erstellung des Arbeitspapiers beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Annegret Herrmann-Frank
- Robert Großelfinger
- Corinna Kiefer
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Multiples Myelom, Stammzelltransplantation, systematische Übersicht, Nutzenbewertung

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	2
3 Projektablauf	3
4 Methoden	4
4.1 Datenquellen	4
4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.3 Informationsbewertung	5
5 Ergebnisse	6
5.1 Resultierender Studienpool	6
5.1.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studie.....	6
5.1.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation	7
5.1.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten.....	7
5.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials	10
5.1.3 Ergebnisse zu Therapiezielen	12
5.1.3.1 Gesamtüberleben / progressionsfreies Überleben	12
5.1.3.2 Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	16
5.1.3.3 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse.....	16
5.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	17
5.1.3.5 Therapieansprechen	17
5.1.4 Subgruppen- und multivariate Analysen.....	18
5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der BMT CTN 0102-Studie	18
6 Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation	20
7 Fazit	25
8 Liste der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Publikationen / Studien	26
9 Literatur	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Studienausschluss	5
Tabelle 3: Übersicht über die der Studie BMT CTN 0102 zugeordneten Publikationen	6
Tabelle 4: Übersicht wesentlicher Charakteristika der BMT CTN 0102-Studie	8
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation der BMT CTN 0102-Studie	8
Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der BMT CTN 0102-Studie	9
Tabelle 7: Wesentliche Therapiekomponenten der BMT CTN 0102-Studie.....	9
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	11
Tabelle 9: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen.....	12
Tabelle 10: Gesamtüberleben.....	14
Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben.....	15
Tabelle 12: Therapiebezogene Mortalität	16
Tabelle 13: Akute / chronische GVHD	17
Tabelle 14: Toxizitäten Grad III–V.....	17
Tabelle 15: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen (Standardrisikopatienten)	18
Tabelle 16: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen	23
Tabelle 17: Übersicht zu den Ergebnissen der Zielgröße Gesamtüberleben	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Allo-RIC	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung
Auto	Autologe Stammzelltransplantation
CCT	Clinical controlled trial (kontrollierte klinische Studie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete remission (komplette Remission)
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft-versus-host-disease (Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
Gy	Gray
HLA	Humanes Lymphocytantigen
HRQoL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention-to-Treat (Auswertungsstrategie gemäß Behandlungsintention)
KI	Konfidenzintervall
nCR	Nearly complete remission (nahezu komplette Remission)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial remission (partielle Remission)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIC	Reduced intensity conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TBI	Total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomised Designs
TRM	Treatment related mortality (therapiebezogene Mortalität)
vgPR	Very good partial remission (sehr gute partielle Remission)

1 Hintergrund

Im September 2011 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Abschlussbericht zum Thema „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ erstellt (Auftrag N05-03C). In diesem Bericht konnte für 2 Fragestellungen kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden festgestellt werden, da Volltextpublikationen zu verschiedenen Studien mit einer beträchtlichen Anzahl von Patienten nicht vorlagen.

Für die Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation“ (Abschnitt 5.11 des Abschlussberichts) wurden zusätzlich zu den 4 im Abschlussbericht bewerteten Studien mit einer Gesamtzahl von 913 Patienten die Kurzbeiträge von 3 weiteren Studien identifiziert. Diese 3 Studien mit nochmals ca. 1130 Patienten konnten aufgrund der fehlenden Volltextpublikationen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Kurz nach Fertigstellung des Abschlussberichts sind zu dieser Fragestellung die Ergebnisse der größten Studie (mit 710 Patienten) publiziert worden: BMT CTN 0102 [1]. Damit stehen für diese Fragestellung nun für den überwiegenden Teil der Patienten (ca. 80 %) Ergebnisse auf Basis von Volltexten zur Verfügung.

2 Ziele der Untersuchung

Das vorliegende Arbeitspapier verfolgt die folgenden Ziele:

- Methodische Bewertung der BMT CTN 0102-Studie und Darstellung der Ergebnisse
- Zusammenfassende Bewertung der Studien zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation“ unter Einbeziehung der Ergebnisse der BMT CTN 0102-Studie

3 Projektablauf

Zum vorliegenden Arbeitspapier wurde eine interne Projektskizze erarbeitet, die das methodische Vorgehen beschrieb. Nach Fertigstellung wurde das Arbeitspapier an den G-BA übermittelt. Das Arbeitspapier wurde 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Zeitgleich wurde der Abschlussbericht N05-03C im Internet bereitgestellt.

4 Methoden

4.1 Datenquellen

Für das vorliegende Arbeitspapier wurden die soeben erschienene Vollpublikation zur BMT CTN 0102-Studie [1] herangezogen. Ergänzend wurden 2 weitere assoziierte Publikationen [2,3] (1 Kongressabstract und 1 Registereintrag), die schon zum Abschlussbericht N05-03C vorlagen, berücksichtigt. Eine darüber hinausgehende Informationsbeschaffung in Form einer Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Kriterien, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führten (Ausschlusskriterien). Die Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien des vorliegenden Arbeitspapiers entsprechen denen des Abschlussberichts N05-03C, dem weitere Detailinformationen zu entnehmen sind.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit multiplem Myelom nach den diagnostischen Kriterien, wie sie in der jeweiligen Studie genannt werden
E2	Prüfinterventionen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender / mit verwandtem Spender (jeweils auch als Hybridtransplantation), allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung, mehrfache autologe Stammzelltransplantation
E3	Vergleichsinterventionen: autologe Stammzelltransplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt), medikamentöse Therapie (zum Beispiel Chemotherapie oder „immunmodulatorische Therapie“, Beispiel: Thalidomid), allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender; myeloablative allogene Stammzelltransplantation, einfache autologe Stammzelltransplantation, je nach Prüfintervention
E4	Zielgrößen ^a : Überlebenszeit (Gesamtüberleben), ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel interventionsfreie Zeiträume), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden
E5	Studientypen: RCTs, kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen Randomisierung“, prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer „Quasi-Randomisierung“, prospektiv geplante nicht randomisierte Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen, prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen (soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen), retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe
a: Als ergänzende Informationen wurden zudem Ergebnisse berichtet, die sich auf das Therapieansprechen bezogen. Diese Ergebnisse flossen nicht primär in die Nutzenbewertung ein.	

Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Studienausschluss

Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	keine Volltextpublikation verfügbar ^a
A3	Studien mit einem Anteil Patienten mit multiplem Myelom < 80 %, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A4	keine auswertbaren oder quantifizierbaren oder einem definierten Patientenkollektiv zuzuordnenden Daten für die einzuschließenden Zielgrößen (siehe E4)
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- [4], TREND- [5] oder STROBE- [6] Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.3 Informationsbewertung

Bei der Bewertung der Studie fand die im Abschlussbericht N05-03C beschriebene Methodik Anwendung.

5 Ergebnisse

Die in diesem Arbeitspapier bewertete Studie ist der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation“, Abschnitt 5.11 des Abschlussberichts N05-03C, zuzuordnen.

5.1 Resultierender Studienpool

Zusätzlich zu den im Abschlussbericht berücksichtigten Studien (siehe Abschnitt 8) wurde die Studie BMT CTN 0102 in die Nutzenbewertung einbezogen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die der Studie zugeordneten Publikationen.

Tabelle 3: Übersicht über die der Studie BMT CTN 0102 zugeordneten Publikationen

Studie	Publikationen	Ref
BMT CTN 0102	Krishnan et al. Lancet Oncol 2011; 12(13): 1195-1203	[1]
	Krishnan et al. Blood 2010; 116(21): Abstract 41	[2]
	NCT00075829 [online]	[3]

5.1.1 Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studie

Die Studie wurde zwischen 2003 und 2007 in 37 Stammzelltransplantationszentren in den USA durchgeführt. Verglichen wurde eine Hybridtransplantation, bestehend aus einer autologen gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Auto-Allo-RIC), mit einer 2-fachen autologen Stammzelltransplantation (Auto-Auto) mit bzw. ohne Erhaltungstherapie. Die Patienten wurden auf Basis der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Geschwisterspenders den Behandlungsgruppen zugeteilt. Allerdings wurde in der Studienpublikation nicht beschrieben, was Verfügbarkeit genau bedeutete, das bloße Vorhandensein eines kompatiblen Geschwisterspenders oder die tatsächlich erfolgte Stammzellspende. Damit blieb unklar, ob die Studie die Anforderungen an eine genetische Randomisierung² erfüllte. Patienten in der Auto-Auto-Gruppe wurden darüber hinaus nach der 2. autologen Stammzelltransplantation randomisiert einer Erhaltungstherapie und einer Nachbeobachtung (d. h. ohne weitere intendierte Therapie) zugeteilt. Die Studienpopulation umfasste nur Patienten, bei denen nach der Induktionstherapie kein Krankheitsprogress zu verzeichnen war.

Die Auswertung entsprach dem ITT-Prinzip. Alle Patienten wurden in der Behandlungsgruppe, der sie zu Therapiebeginn auf Basis der Spenderverfügbarkeit zugeordnet wurden, ausgewertet. Es blieb – wie oben dargestellt – allerdings unklar, ob die Zuordnung auf Basis einer potenziellen oder tatsächlichen Stammzellspende erfolgte.

² 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.

5.1.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 5 wurden die wesentlichen Patientencharakteristika der Studie BMT CTN 0102 zusammengefasst. Das eingeschlossene Patientenkollektiv wurde unterteilt in Standard- und Hochrisikopatienten. Patienten wurden der Standardrisikogruppe zugeordnet, wenn die Serum β_2 -Mikroglobulin-Konzentration weniger als 4,0 mg/l betrug und keine Chromosom 13-Deletion im Karyogramm nachweisbar war. In beiden Patientenkollektiven waren die Patienten in der Auto-Allo-RIC Gruppe statistisch signifikant jünger. Bei den Standardrisikopatienten war die mediane Zeit zwischen 1. und 2. Stammzelltransplantation in der Auto-Allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant länger als in der Auto-Auto-Gruppe. Darüber hinaus war die ethnische Zugehörigkeit in diesem Patientenkollektiv unbalanciert. Bei den Hochrisikopatienten lagen in der Auto-Allo-RIC-Gruppe die β_2 -Mikroglobulinwerte statistisch signifikant unter denen der Auto-Auto-Gruppe und der Anteil der Patienten in der Auto-Allo-RIC-Gruppe mit mindestens sehr guter partieller Remission war statistisch signifikant erhöht.

5.1.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten

Die Induktionstherapie musste mindestens 3 Zyklen einer systemischen antimyeloischen Therapie umfassen, wobei das Therapieprotokoll nicht weiter festgelegt war. Für die autologe Stammzelltransplantation wurde in beiden Behandlungsgruppen Melphalan verwendet. Die Konditionierung der allogenen Stammzelltransplantation erfolgte dosisreduziert unter Verwendung einer Ganzkörperbestrahlung. Patienten in der Auto-Auto-Gruppe wurden nach der Transplantation randomisiert einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid oder einer Nachbeobachtung zugeordnet.

Eine Übersicht der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien vermittelt die Tabelle 6, und die wesentlichen Therapiekomponenten werden in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 4: Übersicht wesentlicher Charakteristika der BMT CTN 0102-Studie

Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate (IQR)	Relevante Zielgrößen <u>Primärer Endpunkt</u>
Patienten ohne Krankheitsprogress nach initialer antimyeloischer Therapie	CCT (37 Zentren)	USA 2003–2007	40 (38-43)	OS, <u>PFS</u> , TRM, akute GVHD, chronische GVHD, HRQoL, Therapieansprechen
CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.2; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IQR: Interquartilsabstand; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität				

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation der BMT CTN 0102-Studie

Patienten-kollektiv	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Medianes Alter Jahre (Spannweite)	Geschlecht % w / m	Medianes β_2-Mikroglobulin mg/l, (IQR)	Knochenmarkbefall % (SD)	Durie-Salmon-Stadium %, Stadium I–II / III	Erkrankungsstatus vor 1. Transplantation Response %
<u>Standardrisiko</u>							
Auto-Allo-RIC:	189 / 189	53 (29–68)	41 / 59	2,0 (1,6–2,5)	–	31 / 69	(vg)PR: 57 / (n)CR: 25
Auto-Auto:	436 / 436	55 (22–70)	40 / 60	2,0 (1,6–2,4)	–	33 / 67	(vg)PR: 54 / (n)CR: 24
<u>Hochrisiko</u>							
Auto-Allo-RIC:	37 / 37	51 (32–66)	43 / 57	3,7 (2,0–4,8)	–	24 / 76	(vg)PR: 57 / (n)CR: 13
Auto-Auto:	48 / 48	57 (32–70)	44 / 56	4,4 (2,8–5,1)	–	21 / 79	(vg)PR: 46 / (n)CR: 4
–: nicht genannt; Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; IQR: Interquartilsabstand; (n)CR: (nahezu) komplette Remission; (vg)PR: (sehr gute) partielle Remission; w / m: weiblich / männlich							

Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der BMT CTN 0102-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten ≤ 70 Jahre ohne Krankheitsprogress nach initialer antimyeloischer Therapie (mindestens 3 Zyklen systemische Therapie, Therapiebeginn ≤ 10 Monate vor 1. Transplantation)	Karnofsky Performance Score ≤ 70 , pathologische Leberfunktion (Bilirubin ≥ 2 -Faches der oberen Grenze des Normalwerts, Leber-Aminotransferasen ≥ 3 -Faches der oberen Grenze des Normalwerts), pathologische kardiale Funktion (systolische Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), pathologische Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 40 ml/min), Anzahl verfügbarer CD34+-Zellen für autologe Stammzelltransplantation $< 4 \times 10^6$.

Tabelle 7: Wesentliche Therapiekomponenten der BMT CTN 0102-Studie

Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
Auto-Allo-RIC und Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto
≥ 3 Zyklen einer systemischen antimyeloischen Therapie (nicht näher definiert)	1. Auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. Allo-RIC: TBI 200 cGy	1. / 2. Auto: Melphalan 200 mg/m ²	keine	1 Jahr: Thalidomid (200 mg/Tag) + Dexamethason (160 mg/Monat) oder Nachbeobachtung
Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; Gy: Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung				

5.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive klinisch kontrollierte Studie ohne Randomisierung. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurde auf Basis der Verfügbarkeit HLA-kompatibler Geschwister vorgenommen. Es blieb unklar, ob *alle* geeigneten Patienten HLA-typisiert wurden. Folglich wurde die Generierung der Gruppen als unklar angesehen.

Eine Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika war z. B. bezüglich Alter und beim Kollektiv der Hochrisikopatienten bezüglich β_2 -Mikroglobulin und Remissionsstatus nicht gegeben, sodass die prognostischen Merkmale zugunsten der Auto-Allo-RIC-Gruppe verschoben schienen. Eine Adjustierung bezüglich dieser Charakteristika wurde nur für den Endpunkt PFS für die Standardrisikopatienten durchgeführt.

Eine Verblindung zumindest der Endpunkterheber wurde nicht beschrieben. Für die kombinierte Zielgröße (PFS) kann ein Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

In der Standardrisikogruppe erhielten mehr als 80 % eine 2. Stammzelltransplantation (Auto-Allo-RIC: 83 %; Auto-Auto: 84 %), in der Gruppe der Hochrisikopatienten lag der Anteil bei 78 % (Auto-Allo-RIC) bzw. 65 % (Auto-Auto). Die Gründe für die Nichtdurchführung der 2. Stammzelltransplantation wurden transparent nach Behandlungsgruppe getrennt dargestellt, jedoch nur für die Standardrisikopatienten.

Insgesamt ergab sich auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Diese Einschätzung erfolgte im Wesentlichen aufgrund der unklaren Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen. Aufgrund dessen wurde auch das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

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
unklar ^a	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch	OS	unklar	ja	ja	ja	hoch ^c
						PFS	unklar	ja	ja	ja	hoch ^c
						UE	unklar	ja	ja	ja	hoch ^c
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: Unklar, ob alle geeigneten Patienten HLA-typisiert wurden											
b: Vergleichbarkeit der Gruppen z. B. bzgl. Alter und bei Hochrisikopatienten bzgl. β_2 -Mikroglobulin und Remissionsstatus nicht gegeben; eine Adjustierung wurde nur für PFS in der Standardrisikogruppe durchgeführt.											
c: Einstufung des VzP auf Studienebene hoch											
ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse; VZP: Verzerrungspotenzial											

5.1.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die Ergebnisse der Studie wurden ausschließlich getrennt für Standard- und Hochrisikopatienten dargestellt. Wie dem Registereintrag [3] und auch der Volltextpublikation [1] zu entnehmen war, war das primäre Ziel der Studie, den Therapienutzen für Standardrisikopatienten zu erheben. So war auch die Fallzahlkalkulation auf Standardrisikopatienten ausgerichtet. Da zusätzlich Hochrisikopatienten – bedingt durch die Einschlusskriterien – rekrutiert wurden, erfolgte eine Stratifizierung nach Risikogruppen.

In einer ersten Analyse wurden von den Autoren die Ergebnisse der Patienten aus der Auto-Auto-Gruppe der Standardrisikopatienten berichtet, die randomisiert einer Thalidomid-Therapie oder einer Nachbeobachtung zugeteilt wurden. Da sich die Ergebnisse der 3-Jahres-Raten für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nicht statistisch signifikant unterschieden (OS: $p = 0,817$; PFS: $p = 0,080$), wurden die Ergebnisse der Auto-Auto-Gruppe im Folgenden in der Studie nicht mehr getrennt nach Art der Nachbehandlung dargestellt.

Tabelle 9 gibt einen Überblick der in der BMT CTN 0102-Studie evaluierten Therapieziele. Entgegen der ursprünglichen Planung wurden keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

Tabelle 9: Überblick zu patientenrelevanten Therapiezielen

Zielparameter	OS	PFS	TRM	akute GVHD	chronische GVHD	Grad 3–5 Tox ^a	Sekundärneoplasien
Patientenkollektiv							
Standardrisiko	+	+	+	+	+	+	–
Hochrisiko	+	+	+	–	–	–	–

a: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0
 +: berichtete Zielgröße; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; Tox: Toxizität; TRM: therapiebezogene Todesfälle

5.1.3.1 Gesamtüberleben / progressionsfreies Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40 Monate. Der Startpunkt für die Nachbeobachtungsperiode war die 1. autologe Stammzelltransplantation. Berichtet wurden Kaplan-Meier-Schätzer über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

Für Standardrisikopatienten zeigten sich zu einem Zeitpunkt von 3 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben: Auto-Allo-RIC – 77 % (95 %-KI [72; 84]), Auto-Auto – 80 % (95 %-KI [77; 84]), p -Wert = 0,191. Auch für das progressionsfreie Überleben zeichneten sich zu einem Zeitpunkt von 3 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ab. Die 3-Jahres-Raten lagen bei 43 % (95 %-KI [36; 51]) in der Auto-Allo-RIC Gruppe und 46 % (95 %-KI [42; 51]) in der Auto-

Auto-Gruppe, p-Wert = 0,671. Darüber hinaus wurde für Standardrisikopatienten ein für das Alter adjustierte Hazard-Ratio berichtet: 1,17 (95 %-KI [0,94; 1,46]), p = 0,17 (Auto-Allo-RIC vs. Auto-Auto).

Auch für Hochrisikopatienten ergaben sich zu einem Zeitpunkt von 3 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben: Auto-Allo-RIC – 59 % (95 %-KI [45; 78]), Auto-Auto – 67 % (95 %-KI [54; 82]), p-Wert = 0,460. Ebenso unterschieden sich die 3-Jahres-Raten für das progressionsfreie Überleben nicht statistisch signifikant: Auto-Allo-RIC – 40 % (95 %-KI [27; 60]), Auto-Auto – 33 % (95 %-KI [22; 50]), p-Wert = 0,743). Ein für das Alter adjustierte Hazard-Ratio wurde nicht berichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Zielgrößen Gesamt- und progressionsfreies Überleben überschneiden sich bei Standardrisikopatienten nicht. Nach einer anfänglichen Vergleichbarkeit der Kurven bis zu einem Zeitpunkt von ca. 6 Monaten zeichnete sich bei den Hochrisikopatienten für das progressionsfreie Überleben ein Vorteil für die Auto-Auto-Gruppe bis zu einem Zeitpunkt von ca. 2 Jahren ab. Für spätere Zeitpunkte ergab sich ein Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe. Für das Gesamtüberleben verhielten sich die Kurven ähnlich mit einem numerischen Vorteil der Auto-Auto-Gruppe in einem Zeitraum zwischen 8 und 40 Monaten.

Insgesamt ließ sich für die betrachteten Zielgrößen aus der Studie weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine der Behandlungsalternativen ableiten.

Tabelle 10: Gesamtüberleben

Patienten- kollektiv	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Log-Rank- Test p-Wert	Überlebensraten nach Jahren I / K, % [95 % KI], p-Wert ^a		
		I / K	I / K		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Standardrisiko			<i>n. e. / n. e.</i>	-	91 [87;95] / 95 [93;97] p = 0,085	85 [80;91] / 89 [86;92] p=0,176	77 [72;84] / 80 [77;84] p = 0,191
Hochrisiko	1. Transplantation	Gesamt: 40	<i>n. e. / 41</i>	-	<i>68 / 88</i>	<i>61 / 79</i>	<i>59 [45;78] / 67 [54;82] p = 0,460</i>
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle (2-fache autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht a: p-Wert des Gray-Tests Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.							

Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben

Patienten- kollektiv	Definition der Zielgröße	Beginn Nachbeob- achtung	Mediane Nachbeob- achtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Log-Rank- Test	Überlebensraten nach Jahren, I / K, % [95 % KI], p-Wert ^a		
			I / K	I / K	p-Wert	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Standard- risiko	Zeit von 1. Transplantation bis Progression, Rezidiv, Beginn einer antimyeloischen Therapie außerhalb des Studienprotokolls oder Tod (Rezidiv, Progression nach Kriterien der International Myeloma Working Group [7])	1. Trans- plantation	Gesamt: 40	29/33	p = 0,17 ^b	74/81	56/58	43 [36;51] / 46 [42;51] p = 0,671
Hochrisiko			Gesamt: 40	15/20	-	54/72	43/43	40 [27;60] / 33 [22;50] p = 0,743
-: nicht genannt; I: Prüflintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle (2-fache autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall a: p-Wert des Gray-Tests b: p-Wert aus dem Cox Proportional Hazards-Modell, HR = 1,17 (95 %-KI [94; 1,46]) (Auto-Allo-RIC vs. Auto-Auto) Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.								

5.1.3.2 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

3-Jahres-Raten zur therapiebezogenen Mortalität wurden sowohl für Standardrisiko- als auch für Hochrisikopatienten berichtet. Eine präzise Definition der therapiebezogenen Mortalität fehlte allerdings. In beiden Patientenkollektiven waren die 3-Jahres-Raten in der Auto-Allo-RIC-Gruppe deutlich höher. Bei Standardrisikopatienten war die therapiebezogene Mortalität statistisch signifikant in der Auto-Allo-RIC-Gruppe erhöht ($p < 0,001$) zugunsten der Auto-Auto-Gruppe, bei Hochrisikopatienten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,311$) (siehe Tabelle 12).

In der Gesamtschau zeichnete sich für beide Patientenkollektive ein deutlicher Vorteil für die Therapiestrategie mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation ab, wobei sich der Vorteil bei Standardrisikopatienten als statistisch signifikant erwies.

Tabelle 12: Therapiebezogene Mortalität

	Definition der Zielgröße	Therapiebezogene Todesfälle, I / K, % [95 % KI], p-Wert ^a
Patientenkollektiv		3-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)
Standardrisiko	–	11 [7; 16] / 4 [2; 5], $p < 0,001^a$
Hochrisiko	–	22 [8; 35] / 11 [2; 19], $p = 0,311^a$

a: p-Wert des Gray-Tests
 –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); TRM: therapiebedingte Mortalität

5.1.3.3 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 berichtet und in Tabelle 13 dargestellt. Der Anteil der Standardrisikopatienten mit hochgradiger akuter GVHD (Grad III–IV) betrug nach 100 Tagen 9 % (95 %-KI [4; 14]), die chronische GVHD stieg in einem Zeitraum von 2 Jahren auf einen Wert von 54 % (95 %-KI [46; 63]) an.

In beiden Behandlungsgruppen traten innerhalb von 3 Jahren Toxizitäten von Grad III bis V auf. Während der prozentuale Anteil von Grad V-Toxizitäten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war, war der Anteil der Grad III- und Grad IV-Toxizitäten bei Patienten in der Auto-Allo-RIC-Gruppe um 5 % (Grad III) bzw. 6 % (Grad IV) verglichen mit der Auto-Auto-Gruppe erhöht (siehe Tabelle 14). Ein inferenzstatistischer Test wurde nicht durchgeführt. Eine weitere Auswertung der Autoren, die sich auf die Zeitpunkte 1 bzw. 3 Jahre nach erfolgter 2. Transplantation bezog, beschrieb statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Auto-Auto-Gruppe für die folgenden Toxizitäten: Mukositis, kapillares Leck-Syndrom, Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Hypertonie, periphere sensorische Neuropathie. Sekundärneoplasien und tödliche Infektionen wurden nicht berichtet.

Alle genannten Informationen bezogen sich auf Standardrisikopatienten. Weder für die GVHD noch für weitere therapiebedingte unerwünschte Ereignisse fanden sich Daten für Hochrisikopatienten.

Tabelle 13: Akute / chronische GVHD

Patientenkollektiv	Akute GVHD II-IV	Chronische GVHD
	Kumulative Inzidenz, % [95 % KI]	Kumulative Inzidenz, % [95 % KI]
Standardrisiko	100 Tage : 26 [19; 33] (Grad II-IV) 9 [4; 14] (Grad III-IV)	1 Jahr: 47 [39; 56] 2 Jahre: 54 [46; 63]
Hochrisiko	–	–
–: nicht genannt; GVHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion		

Tabelle 14: Toxizitäten Grad III–V

Patientenkollektiv	Grad III ^a	Grad IV ^a	Grad V ^a
	I / K, N (%)	I / K, N (%)	I / K, N (%)
Standardrisiko	78 / 156 (41 / 36)	29 / 39 (15 / 9)	12 / 21 (6 / 5)
Hochrisiko	–	–	–
a: innerhalb von 3 Jahren –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle (2-fache autologe Stammzelltransplantation)			

5.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen, obwohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Endpunkt vorgesehen war.

5.1.3.5 Therapieansprechen

In Ergänzung zu den zuvor beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten wird im Folgenden das Therapieansprechen dargestellt. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 15.

Die Ergebnisse wurden nur für Standardrisikopatienten berichtet. Bezüglich der Zielgröße komplette Remission fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Auto-Allo-RIC-Gruppe gegenüber der Auto-Auto-Gruppe sowohl zum Zeitpunkt nach 1. als auch 2. Stammzelltransplantation. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht für die Zielgröße „vgPR³ oder höherer Remissionsstatus“. Diese Ergebnisse wurden ergänzend betrachtet, nicht aber in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

³ sehr gute partielle Remission

Tabelle 15: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen (Standardrisikopatienten)

Definition der Zielgrößen	Zeitpunkt	CR	≥ vgPR
			I / K, % (p-Wert)
Kriterien der International Myeloma Working Group [7] nCR: Nachweis der Erkrankung durch Immunfixationselektrophorese, aber kein morphologischer Nachweis der Knochenmarkinfiltration	1. Transplantation	50 / 40 (0,026)	62 / 65 (0,482)
	2. Transplantation	58 / 45 (0,007)	72 / 74 (0,655)
CR: komplette Remission; I: Prüfindervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle (2-fache autologe Stammzelltransplantation); nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission; vgPR: sehr gute partielle Remission			

5.1.4 Subgruppen- und multivariate Analysen

Analysen einzelner Patientenkollektive wurden wie zuvor dargestellt für Standard- und Hochrisikopatienten durchgeführt, wobei die Studie primär auf Standardrisikopatienten ausgerichtet war. Multivariate Auswertungen für patientenrelevante Zielgrößen wurden teilweise zwar berichtet, untersuchten jedoch nicht die Interaktion von einzelnen Subgruppen mit der Behandlung.

5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der BMT CTN 0102-Studie

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als hoch eingeschätzt, was im Wesentlichen auf eine unklare Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen zurückzuführen war. Aufgrund dessen wurde auch das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als hoch eingestuft.

Gesamtüberleben / progressionsfreies Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40 Monate. Der Startpunkt für die Nachbeobachtungsperiode war die 1. autologe Stammzelltransplantation. Sowohl für Standard- als auch Hochrisikopatienten zeigten sich zu einem Zeitpunkt von 3 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (Standardrisiko: $p = 0,191$, Hochrisiko: $p = 0,460$). Ebenso zeichneten sich für das progressionsfreie Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ab (Standardrisiko: $p = 0,671$, Hochrisiko: $p = 0,743$). Das für das Alter adjustierte Hazard-Ratio betrug 1,17 (95 %-KI [0,94; 1,46]), $p = 0,17$ (Auto-Allo-RIC vs. Auto-Auto) für Standardrisikopatienten. Insgesamt ließ sich für die betrachteten Zielgrößen weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine der Behandlungsalternativen ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Die 3-Jahres-Raten zur therapiebezogenen Mortalität wurden sowohl für Standardrisiko- als auch für Hochrisikopatienten berichtet. In beiden Patientenkollektiven waren die 3-Jahres-Raten in der Auto-Allo-RIC-Gruppe deutlich höher. Bei Standardrisikopatienten war die therapiebezogene Mortalität statistisch signifikant in der Auto-Allo-RIC-Gruppe erhöht ($p < 0,001$) zugunsten der Auto-Auto-Gruppe. Bei Hochrisikopatienten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,311$). Damit war für beide Patientenkollektive ein deutlicher Nachteil für die Therapiestrategie mit allogener Stammzelltransplantation zu verzeichnen.

Weitere therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden nur für Standardrisikopatienten berichtet.

In beiden Behandlungsgruppen traten innerhalb von 3 Jahren Toxizitäten von Grad III bis V auf. Während der prozentuale Anteil von Grad V-Toxizitäten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar waren, war der Anteil bei Patienten in der Auto-Allo-RIC-Gruppe um 5 % (Grad III) bzw. 6 % (Grad IV) verglichen mit der Auto-Auto-Gruppe erhöht. Ein inferenzstatistischer Test wurde nicht berichtet.

Eine Spender-gegen-Wirt-Reaktion ist nur für die Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation zu erwarten. Der Anteil der Standardrisikopatienten mit hochgradiger akuter GVHD (Grad III–IV) betrug nach 100 Tagen 9 % (95 %-KI [4; 14]), die chronische GVHD stieg in einem Zeitraum von 2 Jahren auf den Wert von 54 % (95 %-KI [46; 63]) an.

In der Gesamtschau zeichnete sich damit für diese Zielgrößen ein deutlicher Vorteil für die Therapiestrategie mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen, obwohl dieser Endpunkt geplant war.

6 Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse bezieht sich auf 4 Studien (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008), die bereits im Abschlussbericht N05-03C bewertet wurden, und die Studie BMT CTN 0102, die Gegenstand dieses Arbeitspapiers war. Alle Publikationen, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden, sind Abschnitt 8 zu entnehmen. Eine Übersicht über die gefundenen Nutzen- und Schadensaspekte zeigt die Tabelle 16.

Studienlage

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 5 prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (Björkstrand 2011, BMT CTN 0102, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). In 1 Studie (Björkstrand 2011) wurde die autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt. Die Studien wurden in einem Zeitfenster zwischen 1998 und 2007 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 40 und 85 Monaten. In allen Studien wurden das Gesamtüberleben, das ereignisfreie bzw. progressionsfreie Überleben, die therapiebezogene Mortalität, die GVHD und das Therapieansprechen berichtet.

Von 2 weiteren Studien (DSMM-V [8], HOVON 50/54 [9]) mit insgesamt 421 Patienten⁴ wurden nur Abstracts identifiziert. Von 1 Studie (HOVON 50/54) wurden Ende 2010 im Rahmen eines Kongresses eine finale Analyse vorgestellt, zu einer weiteren Studie wurde eine Interimsanalyse publiziert (DSMM-V). Studienberichte oder Manuskripte wurden auf Anfrage von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt. Mit Einbindung der BMT CTN 0102 (710 Patienten) standen nun allerdings für den überwiegenden Teil der Patienten (ca. 80 %) Ergebnisse auf Basis von Volltexten zur Verfügung, sodass damit eine Aussage zu Nutzen und Schaden der beiden Therapieoptionen getroffen werden konnte.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für 2 Studien als niedrig (Björkstrand 2011, Bruno 2007) und für 3 Studien als hoch bewertet (BMT CTN 0102, Garban 2006, Rosinol 2008). Bei Björkstrand 2011 wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamt- und progressionsfreies Überleben als hoch eingeschätzt, bei Bruno 2007 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Björkstrand 2011 und Bruno 2007 entsprachen dem Prinzip einer sogenannten *genetischen Randomisierung*. In den 3 anderen Studien war die Zuteilung der Patienten in die Gruppen nicht klar dargestellt.

Ergebnisse zu Therapiezielen

Aufgrund von deutlichen Unterschieden zu Beginn der Beobachtungszeit (ab Diagnose, ab Therapiebeginn, ab 1. / 2. Stammzelltransplantation) und / oder der unterschiedlichen oder

⁴ Die Patientenzahlen wurden den zitierten Abstracts entnommen.

nicht genannten Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse zu den einzelnen Zielgrößen metaanalytisch zusammenzufassen.

Gesamtüberleben

Insgesamt ergab sich ein uneinheitliches Bild mit 1 statistisch signifikanten (Bruno 2007) Ergebnis zugunsten einer Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation (Auto-Allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation (Auto-Auto). 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. In den 3 anderen Studien (BMT CTN 0102, Garban 2006, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Detailinformationen sind Tabelle 17 zu entnehmen. Auf Basis des statistisch signifikanten Ergebnisses der einzigen Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt (Bruno 2007) ließ sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation ableiten.

Ereignisfreies, progressionsfreies Überleben

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben fand 1 Studie (Bruno 2007) einen statistisch signifikanten Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe bezüglich des ereignisfreien Überlebens. In den 2 anderen Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial (Garban 2006, Rosinol 2008) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde von BMT CTN 0102, 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 (medianes PFS: 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. In der BMT CTN 0102-Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, das für das Alter adjustierte Hazard-Ratio betrug 1,17 (95 %-KI [94; 1,46]), $p = 0,17$ (Auto-Allo-RIC vs. Auto-Auto) für Standardrisikopatienten. Wie für die Zielgröße Gesamtüberleben ergab sich aus diesen Ergebnissen auf Basis des Ergebnisses der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt (Bruno 2007) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation gegenüber einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu dieser Zielgröße berichteten, in der Auto-Allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der Auto-Auto-Gruppe. In 2 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011) 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 die Standardrisikopatienten bezog. Somit lässt sich für diese Zielgröße auf Basis des Ergebnisses der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt (Björkstrand 2011) ein Hinweis auf einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung (nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation ableiten.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad 3–5-Toxizitäten fanden sich nur in 1 Studie (BMT CTN 0102) für Standardrisikopatienten, wobei der Anteil in der Auto-Allo-RIC-Gruppe um 5 % (Grad III) bzw. 6 % (Grad IV) verglichen mit der Auto-Auto-Gruppe erhöht war.

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 und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Transplantation gewertet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 16: 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 ^a	niedrig (hoch: OS, PFS)	↗ ^b	↗ ^c	↓	↘	–	–	–
BMT CTN 0102	CCT	hoch ^d	↔	↔ ^c	↓ ^e	↘	–	↘ ^f	–
Bruno 2007	CCT ^a	niedrig (hoch: UE)	↑	↑ ^g	↔	↘	–	–	–
Garban 2006	CCT	hoch ^d	↔	↔ ^g	↘	↘	–	–	–
Rosinol 2008	CCT	hoch ^d	↔	↔ ^{c, g}	–	↘	–	–	–
Gesamtaussage			↑	↑	↓	↓↓	–	(↔)	–
<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</p> <p><u>Gesamtaussage:</u> (↔): kein Hinweis auf einen Unterschied (Datenlage aber unzureichend) ↑↑ (↓↓): Beleg für einen Zusatznutzen (Schaden) bezüglich der Intervention ↑ (↓): Hinweis auf einen Zusatznutzen (Schaden) bezüglich der Intervention</p> <p>a: genetisch randomisierte Studie; b: Angabe der Signifikanz nicht für den gesamten Beobachtungszeitraum vorhanden; c: PFS; d: Einstufung für alle Zielgrößen gleich; e: Standardrisikopatienten; f: Infektionen und weitere Toxizitäten Grad 3–5; g: EFS –: Daten nicht berichtet; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.2; EFS / PFS: ereignisfreies / progressionsfreies Überleben; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; OS: Gesamtüberleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; UE: relevante unerwünschte Ereignisse</p>									

Tabelle 17: Übersicht zu den Ergebnissen der Zielgröße Gesamtüberleben

(allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)

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	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Björkstrand 2011	1. Transplantation	Gesamt: 61	84 / 72	–	–; 0,047 ^a [–]	91 / 93	78 / 84	72 / 68	67 / 62	65 / 58 ^b
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 ^c	60 / 71 ^c	48 / 60 ^c	37 / 50 ^c	34 / 42 ^{cd}
Rosinol 2008 ^d	2. Transplantation	Gesamt: 62	58 / n. e.	0,9	–	84 / 90	75 / 72	72 / 65	65 / 65	61, 8 / 60 ^e
BMT CTN 0102 Standardrisiko			n. e. / n. e.	–	–	91 / 95 ^f	85 / 89 ^g	77 / 80 ^h	–	–
BMT CTN 0102 Hochrisiko	1. Transplantation	Gesamt: 40	n. e. / 41	–	–	68 / 88	61 / 79	59 / 67 ⁱ	–	–

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 [10]: 0,239
 c: Schätzer für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24 / 28 Monaten (I / K). Der Wert für die Nachbeobachtung der Auto-Allo-RIC-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]
 f: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [87; 95], Auto-Auto – 95 %-KI [93; 97], p = 0,085 (Gray-Test)
 g: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [80; 91], Auto-Auto – 95 %-KI [86; 92], p = 0,176 (Gray-Test)
 h: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [72; 84], Auto-Auto – 95 %-KI [77; 84], p = 0,191 (Gray-Test)
 i: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [45; 78], Auto-Auto – 95 %-KI [54; 82], p = 0,460 (Gray-Test)
 –: nicht genannt; HR: Hazard ratio; I: Prüfintervention = Auto-Allo-RIC (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle = Auto(-Auto) ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
 Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

7 Fazit

Unter Berücksichtigung der in diesem Arbeitspapier bewerteten BMT CTN 0102-Studie war es möglich, den Zusatznutzen bzw. Schaden einer Therapiestrategie bestehend aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit *dosisreduzierter Konditionierung* im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation zu bewerten. In dem zu diesem Arbeitspapier zugeordneten Abschlussbericht N05-03C (Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom) konnte kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden, da die abschließende Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools hätte erfolgen können.

Unter Einbeziehung der neu bewerteten Studie zeichnete sich für die Therapiestrategie mit allogener Stammzelltransplantation bezüglich der Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation ab. Andererseits ergab sich ein Hinweis für einen Schaden hinsichtlich der therapiebedingten Mortalität. Die Überlegenheit der Therapiestrategie mit allogener Stammzelltransplantation bei den Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben manifestierte sich daher erst langfristig, während sich unmittelbar nach der Therapie ein höheres Mortalitätsrisiko abzeichnete. Für die ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftretende GVHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Patienten sollten daher eine umfassende Aufklärung über den potenziellen Nutzen und Schaden der Therapie erhalten.

8 Liste der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Publikationen / Studien

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.

Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. 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 (BMT CTN #0102) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.03.2009 [Zugriff: 28.10.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075829?term=BMT+CTN+0102&rank=1>.

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.

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.

Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea 3rd E et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1195-1203.

Maloney DG, Krishnan AY. 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 (BMT CTN #0102) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.03.2009 [Zugriff: 28.10.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075829>.

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 Literatur

1. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E 3rd et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1195-1203.
2. 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.
3. Maloney DG, Krishnan AY. 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 (BMT CTN #0102) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.03.2009 [Zugriff: 28.10.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075829>.
4. 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.
5. Des Jarlais DC, 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.
6. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
7. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.
8. 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.
9. 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.

10. Klein JP, Logan B, Harhoff M, Andersen PK. Analyzing survival curves at a fixed point in time. Stat Med 2007; 26(24): 4505-4519.