

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