

**Autologe
Stammzelltransplantation
bei der Indikation
Mammakarzinom**

Berichtsplan

Auftrag N05-03E
Version 1.0
Stand: 08.10.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Autologe Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03E

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Brustkrebs, Mammakarzinom, Stammzelltransplantation, autologe Transplantation, Chemotherapie

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom. Berichtsplan N05-03E (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	8
3 Projektablauf	9
3.1 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	9
4 Methoden	10
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	10
4.1.3 Zielgrößen.....	10
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	11
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	13
4.4.1 Meta-Analyse.....	13
4.4.2 Sensitivitätsanalyse.....	13
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	14
5 Literaturverzeichnis	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadiengruppierung nach UICC	2
Tabelle 2: Risikoklassifikation des Mammakarzinoms nach den Expertenkonsensus- konferenzen St. Gallen 2005/2007	4
Tabelle 3: Prüf- und Vergleichsinterventionen	10
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie
BRCA	Breast cancer gene
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DCIS	Duktales Karzinom in situ
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ER	Östrogenrezeptor
HER-2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LCIS	Lobuläres Karzinom in situ
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NHS	National Health Service (UK)
NIH	National Institute of Health (USA)
PR	Progesteronrezeptor
RCT	Randomised controlled trial
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Primary <u>T</u> umour – regional lymph <u>N</u> odes – distant <u>M</u> etastasis
UICC	Union Internationale Contre Cancer
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gem. § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zu Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, bei den im Antrag (s. u.) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Gegenstand dieses Berichts ist die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom.

Definition und Epidemiologie

Brustkrebs, synonym auch als Mammakarzinom bezeichnet, ist ein maligner Tumor der Brustdrüse, der von den Epithelzellen der terminalen duktulo-lobulären Einheit ausgeht. Die Karzinome können auf den Ursprungsort beschränkt bleiben (Carcinoma in situ) oder das Gewebe infiltrieren (invasives Karzinom) [1]. Die Einteilung der Karzinome richtet sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation [2]. Der häufigste Tumortyp ist das invasive duktales Karzinom mit 40 – 75 %, gefolgt vom invasiven lobulären Karzinom mit 5 – 15 %. Die Spannweite in den prozentualen Angaben ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Auslegung der früheren WHO-Klassifikation zurückzuführen [3].

Mit über 25 % der Krebsneuerkrankungsfälle ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Nach Schätzung des Robert Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich über 55 000 Frauen an einem Mammakarzinom, wobei über 40 % der Frauen jünger als 60 Jahre sind [4]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und damit 7 Jahre unter dem mittleren Krebserkrankungsalter in Deutschland. Seit den ersten erfassten Daten der Krebsregister des Saarlands und der ehemaligen DDR steigt die Inzidenz in Deutschland kontinuierlich an, während die Mortalität seit den 90er Jahren geringfügig abgenommen hat¹. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebspatientinnen betrug 2002 – über alle Stadien betrachtet – 79 % [4]. Nach neueren Erhebungen aus den USA nahm dort 2003 auch erstmals die Brustkrebsinzidenz ab [5]. Der Rückgang wird mit dem abnehmenden Einsatz der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen in Zusammenhang gebracht.

Bei ca. 5 – 10 % der Brustkrebsfälle handelt es sich um hereditäre Tumoren, die sich von den spontan auftretenden Tumoren in ihren tumorbiologischen Eigenschaften unterscheiden. Bei ca. 40 % der hereditären Erkrankungen werden Mutationen in den BRCA1- bzw. BRCA2-

¹ Geschätzte altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz bzw. -mortalität in Deutschland 2002: ca. 100 bzw. 30/100 000 [4].

Genen nachgewiesen, in über 50 % der Fälle spielen wahrscheinlich Veränderungen in bisher noch unbekanntem Brustkrebs-suszeptibilitätsgenen eine Rolle [6]. Der Mechanismus der Brustkrebsentstehung ist noch nicht abschließend geklärt. Einige zellbiologische Untersuchungen weisen z. B. darauf hin, dass Mutationen in den BRCA1/2-Genen zu einem Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen führen können, die darüber ihre Schutzfunktion verlieren [7].

Diagnose und Stadieneinteilung

Ein entscheidender Faktor für das therapeutische Vorgehen ist das Stadium, in dem das Mammakarzinom diagnostiziert wird. Die Stadieneinteilung erfolgt wie bei anderen malignen Tumoren über die TNM-Klassifikation (aktuelle Version TNM 6, gültig seit 2003) [8]. Erfasst werden von der Klassifikation die Größe des Primärtumors, die Ausbreitung des Tumors in die regionären Lymphknoten von Brust und Achselhöhle und das Vorliegen von Fernmetastasen. Ausgehend von den Ergebnissen der TNM-Klassifikation ergibt sich eine Einteilung des Mammakarzinoms in die Stadien 0 bis IV [8]:

Tabelle 1: Stadiengruppierung nach UICC

Stadium 0	Tis ^a	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
^a Tis: Carcinoma in situ			

Das Stadium 0 umfasst die Carcinomata in situ, zu denen das duktales Karzinom in situ (DCIS) und das lobuläre Karzinom in situ (LCIS) gehören. Beide Karzinomvarianten können sich – mit unterschiedlichem Risiko – zu einem invasiven Tumor entwickeln [9,10].

In der nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau wurden die Methoden zur präoperativen Diagnostik bewertet und Empfehlungen für die Diagnostik sowohl des primären als auch des rezidivierten Mammakarzinoms formuliert [11]. Die Basisdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen sollte neben der klinischen Untersuchung (u. a. einer Tastuntersuchung von Mamma und Lymphabflusswegen) sowohl invasive als auch nicht invasive Verfahren umfassen. Zu den (nicht invasiven) bildgebenden Verfahren zählen die Mammographie, die Mamma-sonographie und bei Verdacht auf multizentrische Tumoren die Kernspintomographie. Die Spezifizierung dieser Methoden und ihr differentieller Einsatz sind der Leitlinie zu entnehmen. Bei Karzinomverdacht muss eine histologische Abklärung erfolgen, wobei zur besseren Therapieplanung eine Stanzbiopsie empfohlen wird. Im weiteren Verlauf sollten auch immunhistochemische Befunde (z. B. Östrogen-, Progesteronrezeptor- oder Her-2/neu-Status) erhoben werden. Als geeignete Stagingverfahren werden die Röntgen-Thorax-Untersuchung, die Leber-sonographie und die Skelettszintigraphie bezeichnet. Fernmetastasen können prinzipiell in allen Organsystemen auftreten, kommen jedoch zu mehr als 50 % in Leber, Lunge und Lymphknoten vor [12], sodass auch bei der Metastasendiagnose die zuvor genannten Verfahren zum Einsatz kommen.

Symptome und aktuelle Therapiekonzepte

Ca. 40 % der Mammakarzinome werden nach Erfassungen deutscher Länderkrebsregister im Stadium T1 diagnostiziert [13,14]. Brustkrebs ist in diesem frühen Stadium nicht immer ertastbar und verläuft vielfach unauffällig. Dennoch gibt es einige Veränderungen im Bereich der Brust und der Achselhöhle, die einer weiteren diagnostischen Abklärung bedürfen. Dazu gehören beispielsweise neu auftretende Knoten in der Brust oder Achselhöhle oder auch Verhärtungen in der Brust. Das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland sieht für Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich eine Früherkennungsuntersuchung auf Brustkrebs vor, in der u. a. eine Schulung zur Selbstuntersuchung durch die Frau erfolgt. Für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren wurde 2003 zusätzlich das Mammographiescreening in das gesetzliche Früherkennungsprogramm aufgenommen, nach dem jede Frau dieser Altersgruppe alle 24 Monate Anspruch auf die Durchführung einer Mammographie hat. Voraussetzung für das Angebot ist jedoch, dass in den entsprechenden Regionen die Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographiescreenings umgesetzt worden sind [15].

Die generelle therapeutische Strategie sieht für die Primärtherapie zunächst die operative Entfernung des Tumors vor. Die brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung wird im Allgemeinen als gleichwertig zur radikalen Mastektomie betrachtet [11,16,17]. Die nationale S3-Leitlinie zum Mammakarzinom fordert daher eine gezielte Aufklärung der Patienten über die Behandlungsmöglichkeiten. Gegenindikationen für eine

brusterhaltende Therapie sind beispielsweise große Tumoren, Multizentrität, inkomplette Tumorentfernung oder der Subtyp des inflammatorischen Mammakarzinoms [11,17].

Der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie wird heute kontrovers diskutiert [18]. Eine Meta-Analyse, welche die neoadjuvante mit der adjuvanten Therapie beim Brustkrebs verglich, ergab vergleichbare Ergebnisse für beide Therapien bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben und Progress. Jedoch war das Auftreten von lokoregionären Rezidiven signifikant erhöht, wenn Patienten neoadjuvant behandelt wurden [19]. Aktuelle Leitlinien sehen daher eine Indikation für die neoadjuvante Therapie nur für bestimmte Patientengruppen. Übereinstimmend besteht eine Empfehlung für große inoperable Tumoren mit dem Ziel einer brusterhaltenden Operation [16,20]. Die neoadjuvante endokrine Therapie wird heute allgemein als Therapieoption für postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem Brustkrebs betrachtet, die nicht für eine neoadjuvante Chemotherapie und/oder eine sofortige Operation geeignet sind [18].

Gegenstand dieses Berichts ist die autologe Stammzelltransplantation als eine Option in der adjuvanten systemischen Therapie. Die beiden Hauptsäulen der adjuvanten Therapie bilden die endokrine und die zytostatische Behandlung (ohne Stammzellsupport).

Die therapeutische Vorgehensweise erfolgt risikoadaptiert. In der Expertenkonsensuskonferenz St. Gallen 2007 wurden die bisher festgelegten Risikogruppen bestätigt [21]:

Tabelle 2: Risikoklassifikation des Mammakarzinoms nach den Expertenkonsensuskonferenzen St. Gallen 2005/2007

Niedriges Risiko:	
- Nodal negativ und	≥ 35 Jahre und G1 und Tumor ≤ 2 cm und ER/PR pos. und HER-2/neu neg. und keine vaskuläre Invasion und keine Lymphangiose
Mittleres Risiko:	
- Nodal negativ und mind. 1 der nebenstehenden Kriterien	HER-2/neu pos. oder < 35 Jahre oder G2-3 oder Tumor > 2 cm oder vaskuläre Invasion oder ER/PR neg.
- N1-3 und	ER/PR pos. und HER-2/neu neg.
Hohes Risiko:	
- N1-3 und	ER/PR neg. und HER-2/neu pos.
- N ≥ 4	
G: (histopathologisches) Grading; ER/PR: Östrogen-, Progesteronrezeptor HER-2/neu: Human epidermal growth factor receptor 2	

Seit Beginn 2007 sind von 3 großen Fachgesellschaften bzw. Expertenkommissionen Aktualisierungen zu Leitlinien/Empfehlungen zum operablen Mammakarzinom erschienen [16,17,21]. Im Folgenden sind die wesentlichen Empfehlungen zur Vorgehensweise zusammengefasst, Einzelheiten sind den entsprechenden Leitlinien zu entnehmen.

Die wichtigsten Entscheidungskriterien für das therapeutische Vorgehen, d. h. für die adjuvante Therapie, sind der Hormonrezeptorstatus und die Risikoklassifikation. Die Hormontherapie ist beim endokrin ansprechbaren Mammakarzinom in der Regel die Therapiepräferenz der ersten Wahl, wobei bei Niedrigrisikopatienten auch keine weitere adjuvante Therapie eine Option ist [17,21]. Bei erhöhtem Risiko besteht die Empfehlung zu einer zytostatischen Therapie gefolgt von einer Hormontherapie. Die Chemotherapie (ggf. in Kombination mit einer Hormontherapie) wird von der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) grundsätzlich für prämenopausale Frauen empfohlen [16]. Ähnlich lauten die Empfehlungen für das Mammakarzinom mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus.

Die Empfehlungen der European School of Medical Oncology [17] führen 8 verschiedene Chemotherapieprotokolle auf, die heute zur Therapie des Mammakarzinoms bei mittlerem bzw. hohem Risiko eingesetzt werden. Grundsätzlich besteht eine Empfehlung für eine Polychemotherapie mit einem Anthrazyklin. Der Stellenwert der Taxane ist noch umstritten.

Neben den AGO-Leitlinien [16] sind 2007 2 weitere Leitlinien/Empfehlungen speziell zum metastasierten Mammakarzinom erschienen [22,23]. Die Entscheidung für eine Hormontherapie ist auch hier abhängig vom Hormonrezeptorstatus und wird bei endokrin ansprechbarem Mammakarzinom als erste Präferenz empfohlen. In anderen Fällen ist die Entscheidung zwischen einer zytostatischen Mono- und Polytherapie zu fällen. Da eine systematische Übersicht zum Vergleich von Mono- und Polychemotherapie zwar einen Vorteil für die Letztere bzgl. der allgemeinen Ansprechrate und der progressionsfreien Zeit ergeben hat – jedoch auf Kosten höherer Toxizität [24] –, empfiehlt die Leitlinie der Central European Cooperative Oncology Group [23], in der Therapieentscheidung auch den Allgemeinzustand und die Prognose der Patienten in Relation zum Toxizitätsprofil zu setzen und den Aspekt der Lebensqualität der Patienten nicht aus den Augen zu lassen. Die antikörperbasierte Therapie bleibt Patienten mit HER-2/neu-Überexpression vorbehalten [16,22,23].

Autologe Stammzelltransplantation

Das Konzept der Dosisintensivierung in der zytostatischen Behandlung in Form der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erscheint auch bei der Behandlung von Brustkrebspatienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium als eine Option, das Gesamtüberleben oder zumindest das krankheitsfreie Überleben dieser Patienten zu verlängern [25].

Bei der *autologen* Stammzelltransplantation werden dem Patienten selbst Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hoch dosierte Chemotherapie und/oder Strahlentherapie voraus, die sog. Konditionierungsphase. Die sich anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen [26]. Bis in die 80er Jahre war das Knochenmark die einzige Quelle, um eine ausreichende Anzahl an Stammzellen zu gewinnen. Da die Anzahl von Stammzellen im Blut sehr gering ist, war eine ausreichende Mobilisierung dieser Zellen lange Zeit nicht möglich. Erst durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren in der Mobilisierungsphase erwies sich die autologe Transplantation mit peripheren Stammzellen als praktikable Alternative zur Knochenmarktransplantation [27].

Betrachtet man die Entwicklung der Transplantationszahlen in Europa, so stieg die Anzahl der autologen Ersttransplantationen beim Mammakarzinom seit 1990 von 94 auf 2626 bis 1997 an. Seit 2000 ist umgekehrt eine drastische Abnahme zu verzeichnen, 2002 wurden nur noch 316 Brustkrebspatienten autolog transplantiert [28]. Dieselbe Entwicklung wurde vom Deutschen Register für Stammzelltransplantation beobachtet [29]. Seit 1998 sank die Anzahl der autologen Ersttransplantationen beim Mammakarzinom von 490 auf unter 10 im Jahr 2002, 2006 wurde keine Transplantation mehr registriert. Die drastische Abnahme der Transplantationen lässt sich mit der Entwicklung der Studienergebnisse in den 90er Jahren erklären.

Ende 1990 wurden an der Universität Witwatersrand in Johannesburg, Südafrika, erstmals 2 randomisierte Studien zum Vergleich der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation mit der Standarddosis-Chemotherapie für Brustkrebspatienten mit hohem Risiko bzw. metastasiertem Mammakarzinom begonnen. Die Ergebnisse zu Hochrisikopatienten ohne Metastasierung, die 1999 im Rahmen der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology vorgestellt wurden und zum ersten Mal eine Überlegenheit der Hochdosistherapie zeigten [30], hielten einem On-site-Audit nicht stand [31]. Ebenfalls ergab ein späterer Vergleich der Krankenakten mit den 1995 veröffentlichten Daten zum metastasierten Mammakarzinom [32] massive Unstimmigkeiten [33]. Die nachfolgend veröffentlichten Daten aus weiteren randomisierten Studien wurden bisher in 2 systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst [34,35]. – Die Studien aus der Arbeitsgruppe von Bezwoda [30,32] wurden aus den o. g. Gründen aus den Meta-Analysen ausgeschlossen. – Sowohl für Patienten mit lokal fortgeschrittenem als auch mit metastasiertem Mammakarzinom ergab sich kein Vorteil der Hochdosistherapie mit autologer Transplantation bzgl. des Gesamtüberlebens. In beiden Patientengruppen war das krankheitsfreie Intervall im Transplantationsarm verlängert, jedoch war die Toxizität in diesem Studienarm jeweils höher. Die Autoren empfehlen daher, die autologe Transplantation nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen.

Mammakarzinom beim Mann

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich in weiten Teilen auf das Mammakarzinom der Frau. Weitaus seltener tritt Brustkrebs beim Mann auf, das Verhältnis beträgt ca. 1:100 [36]. Die aktuellen epidemiologischen Daten und Therapiestrategien wurden kürzlich von Cutuli zusammengefasst [37]. Das mediane Erkrankungsalter beträgt ca. 65 Jahre. Das Mammakarzinom wird bei Männern häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (T4), ca. 90 % gehören zur Gruppe der invasiven duktaalen Karzinome. Die grundsätzliche Vorgehensweise bei der Behandlung unterscheidet sich nicht von der bei Frauen mit Brustkrebs. Als Primärtherapie wird in der Regel die radikale Mastektomie, ggf. mit Entfernung der Lymphknoten in der Achselhöhle, eingesetzt. In der adjuvanten Therapie bei Patienten mit hormonrezeptorpositivem Status ist die Hormonbehandlung die Therapie der Wahl, junge Patienten mit Lymphknotenbefall in der Achselhöhle und/oder hormonrezeptor-negativem Status sollten chemotherapeutisch behandelt werden. Die Prognose des Mammakarzinoms bei Männern und Frauen ist vergleichbar, wenn man die Stadien bei Diagnosestellung in den Vergleich einbezieht. Die Mortalitätsrate ist jedoch aufgrund häufiger auftretender Komorbiditäten und sekundärer Neoplasien höher [37].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

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

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gem. § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zu Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, bei den im Antrag (s. u.) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Entsprechend der Indikationsliste des Antrags sollen die Indikationen zu den soliden Tumoren gemäß Beschluss vom 20.12.2005 als dritte Priorität bearbeitet werden. Die Auftragskonkretisierung für die Indikation Mammakarzinom wurde am 08.11.2005 abgeschlossen.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 06.08.2007 wurde am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 11.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 1.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.1 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 0.1 des vorläufigen Berichtsplans haben sich keine Änderungen am Berichtsplan ergeben.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der zu bewertenden Studien bilden Patienten mit Brustkrebs. Eingeschlossen werden nur Studien, bei denen der Anteil an Brustkrebspatienten mehr als 80 % beträgt oder bei denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt werden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden nicht vorgenommen.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen und zugehörigen Vergleichsinterventionen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3: Prüf- und Vergleichsinterventionen

Prüfintervention	Vergleichsintervention
Autologe Stammzelltransplantation – einfach oder mehrfach durchgeführt	Zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport
Autologe Stammzelltransplantation – mehrfach durchgeführt	Autologe Stammzelltransplantation – einfach durchgeführt

4.1.3 Zielgrößen

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

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben);
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt;
- relevante therapiebedingte Komplikationen:
 - transplantationsassoziierte Mortalität,
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen,
 - ggf. weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen,
 - Auftreten von Sekundärneoplasien;
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine weitere Eingrenzung der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien ist nicht vorgesehen. Auf eine Bewertung der beiden randomisierten Studien aus der Arbeitsgruppe von Bezwoda [30,32] zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie ohne Stammzellsupport wird allerdings verzichtet, da die Daten beider Studien in entscheidenden Punkten nicht verifizierbar waren [31,33].

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Brustkrebs
E2	Prüfinterventionen siehe Tabelle 3 (Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsinterventionen siehe Tabelle 3 (Abschnitt 4.1.2)
E4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einem Anteil an Brustkrebspatienten von ≤ 80 %, bei denen keine Subgruppenanalyse für dieses Patientenkollektiv durchgeführt wurde
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar ^a
a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die <u>nicht</u> vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die <u>nicht</u> vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] oder entsprechenden Standards für nicht randomisierte Studien genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials ▪ BIOSIS Previews
Literaturverzeichnisse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTA-Berichte ▪ Systematische Übersichtsarbeiten <p>Identifizierung dieser Quellen mittels Suche in den o. g. bibliographischen Datenbanken, der Cochrane Library und online zugänglichen HTA-Datenbanken.</p>
Online zugängliche Studienregister	<ul style="list-style-type: none"> ▪ US NIH ClinicalTrials.gov ▪ UK NHS National Research Register ▪ Studienregister (inter)nationaler onkologischer und gynäkologischer Fachgesellschaften <p>Die Suche nach laufenden oder abgeschlossenen, aber noch nicht im Volltext publizierten Studien wird ergänzt durch die Sichtung der Abstractbände internationaler Fachkongresse zum Thema Brustkrebs der letzten 3 Jahre.</p>

Quelle	Kommentar
Unterlagen des G-BA	An den G-BA gerichtete und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen
Ggf. Kontaktaufnahmen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fachgesellschaften ▪ Studiengruppen ▪ Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität und,
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen).

4.4.3 Subgruppenanalyse

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

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsstadium
- Prognostische Faktoren (z. B. Zytogenetik, Hormonrezeptorstatus)

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Sainsbury JR, Anderson TJ, Morgan DA. ABC of breast diseases: breast cancer. *BMJ* 2000; 321(7263): 745-750.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
3. Sauer H. Manual Mammakarzinome [Online-Text]. 2005 [Zugriff am: 17 July 2007]. Gelesen unter: <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/mamma/871-Mammakarzinom.pdf>.
4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends [Online-Text]. 2006 [Zugriff am: 17 July 2007]. Gelesen unter: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2006.pdf>.
5. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356(16): 1670-1674.
6. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2339-2347.
7. Zheng L, Li S, Boyer TG, Lee WH. Lessons learned from BRCA1 and BRCA2. *Oncogene* 2000; 19(53): 6159-6175.
8. Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F. International Union Against Cancer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2003.
9. Irvine T, Fentiman IS. Biology and treatment of ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(2): 135-145.
10. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2205-2211.
11. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften [Online-Text]. 2004 [Zugriff am: 17 July 2007]. Gelesen unter: <http://leitlinien.net/>.
12. Braun S, Kiechle M, Harbeck N. Mammakarzinom. Biologische Grundlagen, Klassifikation und prognostische Faktoren. *Internist* 2002; 43(3): 329-329.
13. Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer* 2007; 96(1): 157-161.

14. Krieg V. Epidemiologie des Brustkrebs [Online-Text]. 2007 [Zugriff am: 23 July 2007]. Gelesen unter: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/Veranstaltungen/ekr_nrw-2007_04_Krieg_Brustkrebs.pdf.
15. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien) vom 15. Dezember 2003. Bundesanzeiger 2004; Nr. 1: 2
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Leitlinien Gynäkologische Onkologie [Online-Text]. 2007 [Zugriff am: 18 July 2007]. Gelesen unter: http://www.ago-online.org/index.php?site=mamma_guide&lang=de.
17. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007; 18 (Suppl 2): ii5-ii8.
18. Montemurro F, Redana S, Valabrega G, Aglietta M. Controversies in breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(7): 1055-1072.
19. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97(3): 188-194.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Systemische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom [Online-Text]. 2006 [Zugriff am: 18 July 2007]. Gelesen unter: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_161.pdf.
21. Rody A, Kaufmann M. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms - Bericht über die 10. Internationale Expertenkonsensuskonferenz St. Gallen 2007: „Care Despite Controversies“. Geburtsh Frauenheilk 2007; 67: 460-467.
22. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. Breast 2007; 16(1): 9-10.
23. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2007; 18(2): 215-225.
24. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2005; Issue 2
25. Nieto Y, Champlin RE, Wingard JR, Vredenburgh JF, Elias AD, Richardson P et al. Status of high-dose chemotherapy for breast cancer: a review. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6(5): 476-495.
26. Weißinger F. Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation. Bremen: UNI-MED; 1999.

27. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1(8596): 1194-1198.
28. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 653-660.
29. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2006 [Online-Text]. 2006 [Zugriff am: 18 July 2007]. Gelesen unter: <http://www.drst.de/download/jb2006.pdf>.
30. Bezwoda W. Randomised, controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *Proc ASCO* 1999; 18(2): Abstract 4
31. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, Herman AA et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 2000; 355(9208): 999-1003.
32. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2483-2489.
33. Weiss RB, Gill GG, Hudis CA. An on-site audit of the South African trial of high-dose chemotherapy for metastatic breast cancer and associated publications. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777.
34. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, Hetrick S, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3
35. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Basser R. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(4): 325-337.
36. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lang C. Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 25. Robert Koch-Institut; 2005.
37. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(2): 193-202.
38. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.