

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Amendment 1 zum Berichtsplan

Auftrag N05-03C
Version 1.0
Stand: 23.05.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

Fax: +49 (0) 221-35685-1

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.

Zum Berichtsplan und dem dazugehörigen Amendment können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Änderung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Das vorliegende Amendment soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Amendment 1 zum Berichtsplan N05-03C. Köln: IQWiG; 2007

Gegenstand des vorliegenden Amendments

Das vorliegende Amendment beschreibt, in welchen Kapiteln, Abschnitten oder in welchem Anhang (jeweils in Klammern angegeben) des veröffentlichten Berichtsplanes mit Stand vom 31.07.2006 Veränderungen des Textes vorgenommen werden. Die inhaltsbezogenen Gründe für die Anpassungen werden zu jedem Punkt jeweils einleitend genannt. Die betroffenen Textabschnitte sind in diesem Amendment umrahmt dargestellt und die eingefügten oder veränderten Wortfolgen sind unterstrichen. Der gelöschte Text wird nicht hervorgehoben.

- 1) Änderung der Interventionen und Vergleichsbehandlungen (Abschnitt 3.2)
- 2) Änderung der Zielgrößen (Abschnitt 3.3)
- 3) Änderung der Studientypen (Abschnitt 3.4)
- 4) Änderung der Ausschlusskriterien (Abschnitt 3.6)
- 5) Änderung der Quellen für Informationsbeschaffung (Kapitel 4)
- 6) Änderung der Sensitivitätsanalyse (Abschnitt 6.2)
- 7) Änderung des Zeitplans (Anhang A)

Ad 1) Änderung der Prüfinerventionen und Vergleichsinterventionen (Abschnitt 3.2)

Der ursprüngliche Ausdruck "konventionelle Chemotherapie" wurde als eine etwas ungenaue Formulierung angesehen, zumal sich bei der Weiterentwicklung des medizinischen Wissensstandes der Hintergrund des "Konventionellen" rasch ändern kann. Darüber hinaus sollte neben der zytostatischen auch die immunmodulatorische Therapie eingeschlossen werden, um insbesondere neue medikamentöse Therapieformen im Vergleich berücksichtigen zu können.

Die Intervention der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender sollte auch mit dem anderen Spendertyp, dem Geschwisterspender verglichen werden.

Mehr der vereinfachten Darstellung dient die Änderung, dass die mehrfache mit der einfachen autologen Transplantation verglichen werden soll. Daraus ergibt sich, dass die 3 genannten allogenen Stammzelltransplantationen jeweils mit der einfach als auch mehrfach durchgeführten autologen Transplantation verglichen werden.

Die zu prüfenden Interventionen und die jeweiligen Vergleichsinterventionen sind in folgender Tabelle gegenübergestellt.

Prüfintervention	Vergleichsintervention
Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender	<ul style="list-style-type: none"> — Autologe Transplantation (<u>sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt</u>) — <u>Medikamentöse Therapie (sowohl zytostatische Chemotherapie als auch immunmodulatorische Therapie, Beispiel: Thalidomid)</u> — <u>Allogene Transplantation mit Geschwisterspender</u>
Allogene Stammzelltransplantation mit <u>Geschwisterspender</u>	<ul style="list-style-type: none"> — Autologe Transplantation (<u>sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt</u>) — <u>Medikamentöse Therapie (sowohl zytostatische Chemotherapie als auch immunmodulatorische Therapie, Beispiel: Thalidomid)</u>
Nichtmyeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem oder nichtverwandtem Spender auch als Kombinationstherapie (<u>≡ Hybridtransplantation</u>) mit <u>autologer und allogener Transplantation</u>	<ul style="list-style-type: none"> — Autologe Transplantation (<u>sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt</u>) — <u>Medikamentöse Therapie (sowohl zytostatische Chemotherapie als auch immunmodulatorische Therapie, Beispiel: Thalidomid)</u> — Myeloablative allogene Transplantation
Mehrfache autologe Transplantation	— Einfache autologe Transplantation
<u>Zwischen der Prüf- und der Vergleichsintervention sollen vergleichbare Begleitbehandlungen (Beispiel: nicht tumorspezifische supportive Therapie) vorliegen</u>	

Ad 2) Änderung der Zielgrößen (Abschnitt 3.3)

Für die Punkte "weitere schwerwiegende Komplikationen" und "krankheitsbezogene Lebensqualität" wurden Beispiele ergänzt.

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- Relevante therapie- und krankheitsbedingte Komplikationen
 - Therapieassoziierte Mortalität
 - Schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD oder extensive chronische GVHD
 - Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - Inzidenz von Sekundärneoplasien
 - Gegebenenfalls weitere schwerwiegende Komplikationen, zum Beispiel Niereninsuffizienz oder Knochenbrüche
- Krankheitsbezogene Lebensqualität und/oder andere Parameter der Lebensqualität (wie physische Belastungen, zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung oder Schmerzen) sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel interventionsfreie Zeiträume), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden

Ad 3) Änderung der Studientypen (Abschnitt 3.4)

Im vierten Punkt wurde der fälschlicherweise verwendete Ausdruck "nichtkontrollierte Studien" durch den Ausdruck "nichtrandomisierte Studien" ersetzt.

Im unteren Absatz "Liegen Studien höherer Evidenz ..." wurde der folgende Teilsatz ergänzt "sofern diese klinisch relevante Informationen enthalten."

Für den zu erstellenden Bericht können folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Kontrollierte Studien mit einer "Genetischen Randomisierung" (Zuteilung in die Behandlungsgruppen zum Beispiel auf Basis der Spenderverfügbarkeit)
- Prospektiv geplante kontrollierte Studien mit einer "Quasi-Randomisierung" (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)
- Prospektiv geplante nichtrandomisierte 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

Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für den Vergleich nicht vor, werden Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen, sofern diese klinisch relevante Informationen enthalten.

Ad 4) Änderung der Ausschlusskriterien (Abschnitt 3.6)

Der Ausschlussgrund "Grundlagenforschung (tierexperimentelle, pathophysiologische Studien)" wurde gestrichen, da er aufgrund der Einschlusskriterien redundant ist.

A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Volltextpublikation verfügbar ^(a)
A3	Studien mit einem Anteil Patienten mit Multiplem Myelom ^(b) < 80%, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A4	Keine auswertbaren oder quantifizierbaren oder einem definierten Patientenkollektiv zuordenbare Daten für die in Abschnitt 3.3 definierten Zielgrößen
a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements und im Falle nicht randomisierter Studien vergleichbaren Standards genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	
b: Hierunter sind die Patienten mit Multiplem Myelom gemäß Abschnitt 3.1 zu verstehen	

Ad 5) Änderung der Quellen für Informationsbeschaffung (Kapitel 4)

Für die letzte Zeile über die Kontaktaufnahmen wurde ergänzt, dass nicht nur Studiengruppen sondern auch Fachgesellschaften gegebenenfalls kontaktiert werden. Darüber hinaus wurden die Angaben "Externe Sachverständige" und "Patientenvertreter" nicht mehr aufgeführt. "Externe Sachverständige" erschien zu unpräzise, "Patientenvertreter" war hier irrtümlich aufgenommen worden.

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quellen	Kommentare
Bibliografische Datenbanken	MEDLINE EMBASE The Cochrane Library
Online zugängliche Studienregister	US ClinicalTrials.gov UK NHS National Research Register
Literaturverzeichnisse	Systematische Übersichten HTA-Berichte Leitlinien
Unterlagen des G-BA	An den G-BA gerichtete und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen der interessierten Fachöffentlichkeit
Gegebenenfalls Kontaktaufnahmen	Studiengruppen (Beispiel: EBMT) <u>und</u> <u>Fachgesellschaften</u> Autoren (zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten)

Ad 6) Änderung der Sensitivitätsanalyse (Abschnitt 6.2)

Mit dem Ziel treffender zu formulieren, wurde die Angabe "biometrische Qualitätsbewertung" durch die Angabe "Bewertung der Ergebnissicherheit" und die Angabe "Per-Protokoll-Auswertungen" durch die Angabe "Per-Protokoll-/ As-treated-Auswertungen" ersetzt. Der dritte Punkt wurde gestrichen, da für eine Meta-Analyse prinzipiell das (statistische) Modell mit zufälligen Effekten verwendet werden soll.

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der in den Extraktionsbögen vorgegebenen ordinalen Einteilung und für
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-/ As-Treated-Auswertungen versus ITT-Auswertungen, sofern möglich.

Ad 7) Änderung des Zeitplans (Anhang A)

Der Zeitplan ändert sich wie folgt:

Arbeitsschritte	Termine (geplant)
<u>Schriftliche Stellungnahmen zum Berichtsplan</u>	<u>Das Fristende wird auf den Internetseiten des Instituts auf www.iqwig.de bekannt gegeben</u>
Veröffentlichung des Vorberichts	<u>1. Quartal 2008</u>
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen) zum Vorbericht	<u>Das Fristende wird auf den Internetseiten des Instituts auf www.iqwig.de bekannt gegeben</u>
Gegebenenfalls wissenschaftliche Erörterung <u>unklarer Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen</u>	<u>2. Quartal 2008</u>
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	<u>3. Quartal 2008</u>
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA