



Berichtsplan zum Bericht
"Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom"

[Auftrag N05/03-C]

Version 1.0

Stand: 31.07.2006

Thema: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 15.03.2005

Interne Auftragsnummer: N05/03-C

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Internet: <http://www.iqwig.de/>

Telefon: +49 (0)221 35685-0

Fax: +49 (0)221 35685-1

E-Mail: n05-03-c@iqwig.de

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Berichtsplan N05/03-C. Köln:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Juli 2006.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	ii
TABELLENVERZEICHNIS	iii
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	iv
1 HINTERGRUND	1
2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	6
3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON STUDIEN	7
3.1 Population	7
3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	8
3.3 Zielgrößen	9
3.4 Studientypen	9
3.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
3.6 Übersicht der Ein-/ Ausschlusskriterien	10
4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG	12
5 INFORMATIONSBEWERTUNG	13
6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE	14
6.1 Meta-Analyse	14
6.2 Sensitivitätsanalyse	14
6.3 Subgruppenanalyse	14
7 LITERATURVERZEICHNIS	15
8 ANHANG	18
Anhang A Zeitplan	18

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien für das Multiple Myelom.....	2
Tabelle 2: International Staging System for Multiple Myeloma.....	3
Tabelle 3: Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	8
Tabelle 4: Einschlusskriterien	10
Tabelle 5: Ausschlusskriterien	11
Tabelle 6: Quellen für die Informationsbeschaffung	12

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dL	Gramm pro Deziliter
GVHD	Graft-Versus-Host Disease
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTA	Health Technology Assessment
IgA	Immunglobulin vom Typ A
IgG	Immunglobulin vom Typ G
IgM	Immunglobulin vom Typ M
ISS	International Staging System for Multiple Myeloma
ITT	Intention to Treat
M-Protein	Monoklonales Protein
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
mg/L	Milligramm pro Liter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
RCT	Randomized Controlled Trial
RIC	Reduced Intensity Conditioning
ROTI	Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
WHO	World Health Organization

1 HINTERGRUND

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 Absatz 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 im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation zu beauftragen. Diese Bewertung soll entsprechend den Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen und bei den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen, durchgeführt werden.

Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gemäß § 91 Absatz 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation gemäß § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Die Priorisierung der Indikation "Multiples Myelom" erfolgte am 20.09.2005, die Auftragskonkretisierung am 26.09.2005.

Definition und Epidemiologie des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten symptomatischen Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt [1]. Sie geht von unprogrammierten reifen B-Zellen, den Plasmazellen, aus, die sich vorwiegend im Knochenmark ungesteuert klonal vermehren [2]. Außer bei asekretorischen Sonderformen produzieren die Plasmazellklone partielle oder auch komplette monoklonale – funktionslose – Immunglobuline, die sich im Serum und/ oder im Urin nachweisen lassen. Nach der Klassifikation von Tumoren hämatopoetischer und lymphoider Gewebe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [3] wird das Multiple Myelom neben einer Reihe anderer Krankheiten in die Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien eingeteilt. Die Inzidenz des Multiplen Myeloms pro Jahr steigt mit dem Alter an und wurde bei Personen in einem Alter von unter 40 Jahren auf weniger als 1 pro 100 000 und in einem Alter von über 80 Jahren auf mehr als 40 pro 100 000 geschätzt [4].

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Die Überlebenszeit schwankt in einem weiten Bereich und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. Zum Beispiel wurde für die Standardinduktionstherapie von Prednison in Kombination Melphalan eine mediane Überlebenszeit von 25 Monaten angegeben [5]. Eine Spontanheilung ist nicht bekannt [6,7].

Symptome und Diagnose des Multiplen Myeloms

Als erste Symptome erleiden die Patienten aufgrund der Osteolyse häufig Skelettschmerzen, vor allem Rückenschmerzen. Im Verlauf kommt es durch Verdrängung der normalen Blutbildung zu Anämie und einem sekundären Antikörpermangelsyndrom, das zu häufigen und schwer verlaufenden Infektionen führt [6,8,9]. Neben den Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit stehen die mit dem Myelom korrelierenden Beeinträchtigungen (Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment, ROTI) verschiedener Organe und Gewebe im Vordergrund: Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenzerstörungen und Veränderungen in anderen Organen [9,10]. Für das Multiple Myelom typische Laborbefunde sind eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Nachweis der Bildung exzessiver Mengen monoklonaler Proteine (M-Proteine) in der Serumeiweißelektrophorese, die auch als Paraproteine bezeichnet werden. Gegebenenfalls lassen sich Leichtkettenproteine im Urin nachweisen. Im Knochenmarkausstrich zeigt sich eine Vermehrung polymorpher Plasmazellen [11].

Nach den Diagnosekriterien (Tabelle 1) der WHO [3] erfordert die Diagnose eines Multiplen Myeloms mindestens ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien, wobei die Nebenkriterien 1 und 2 enthalten sein müssen. Diese Kriterien müssen bei einem symptomatischen Patienten mit progressiver Erkrankung nachweisbar sein.

Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien für das Multiple Myelom

Kategorie	Kriterien
Hauptkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1) Anteil der Plasmazellen im Knochenmark über 30% 2) Plasmazytäre Zellen in der Gewebsprobe 3) Monoklonales Protein im Serum: IgG > 3,5 g/dL; IgA > 2 g/dL; im Urin: Bence-Jones-Protein > 1 g/24 Stunden
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1) Anteil der Plasmazellen im Knochenmark zwischen 10 und 30% 2) Monoklonales Protein vorhanden, jedoch geringer als oben 3) Osteolytische Knochenläsionen 4) Reduzierter Anteil (< 50%) des normalen Immunglobulins: IgG < 600 mg/dL oder IgA < 100 mg/dL, IgM < 50 mg/dL

Neben diesen Kriterien wird auch die Anwendung der Kriterien der International Myeloma Working Group zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms empfohlen [10].

Zur Einteilung des Schweregrades und der Prognose des Multiplen Myeloms wurde bislang neben vielen anderen die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon [12] verwendet, die neben

Laborwerten (Hämoglobin, Kalzium, Paraproteine im Serum, Leichtkettenproteine im Urin) auch die Zahl der Knochenläsionen und die Myelomzellmasse berücksichtigt. Die vor kurzem publizierte internationale Stadieneinteilung (International Staging System, ISS) des Multiplen Myeloms (Tabelle 2) [13] ermöglicht eine vereinfachte Risikoabschätzung auf Basis zweier Parameter, des Serum-Albumins und des Serum-Beta-2-Mikroglobulins.

Tabelle 2: International Staging System for Multiple Myeloma

Stadium	Befunde	Geschätzte mediane Überlebenszeit [13]
I	Serum-Beta-2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L und Serum-Albumin \geq 3,5 g/dL	62 Monate
II	Weder Stadium I noch Stadium III	44 Monate
III	Serum-Beta-2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/L	29 Monate

Bei 40% der Patienten lassen sich Veränderungen an dem genetischen Ort für die schweren Immunglobulinketten finden. Diese spezifischen molekular-zytogenetisch nachweisbaren Veränderungen der Tumorzellen haben erhebliche prognostische Bedeutung. Insbesondere Deletionen oder die Monosomie des Chromosoms 13, spezifische das Chromosom 14 betreffende Translokationen und die Nichthyperploidie sind – unabhängig von anderen Einflussfaktoren – mit einer teilweise sehr ungünstigen Prognose verbunden [9,14].

Therapie des Multiplen Myeloms

Die Indikation zur Therapie hängt von der Präsenz der Symptome, den Komplikationen oder der Progredienz des Multiplen Myeloms ab. Da eine Heilung nicht möglich ist, soll die Therapie lange Remissionszeiten und möglichst gute Lebensqualität für den einzelnen Patienten erreichen. Neben einer rein symptomorientierten Therapie, die sowohl die Substitutionsbehandlung als auch die lokale Strahlentherapie beziehungsweise die operative Versorgung umfasst, kommen systemische onkologische Therapieformen zum Einsatz, die neben der konventionellen Chemotherapie auch die verschiedenen Formen der autologen und allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen umfassen [1,9,15]. Wenn die Durchführung einer Stammzelltransplantation geplant ist, wird sie nach derzeitigem Stand möglichst in der Primärtherapie eingesetzt [16]. Internationale Transplantationsregister haben gemeinsame Kriterien für die Bewertung des Ansprechverhaltens auf eine Therapie des Multiplen Myeloms festgelegt [17]. Auch wenn diese für die Remissionsbeurteilung nach Hochdosis-Chemotherapie entwickelt wurden, lassen sie sich ebenfalls bei Patienten anwenden, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden [6]. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie (Response) existiert eine Vielzahl von verschiedenen Definitionen, deren

Verwendung je nach Land und nach Kalenderjahr unterschiedlich gewählt wird. Darüber hinaus besteht keine klare Korrelation zwischen dem Therapieansprechen und dem Überleben [18], und die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie ist somit nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung verwendbar.

Konventionelle Chemotherapie ohne geplante Transplantation

Bei einer konventionellen Chemotherapie wird die medikamentöse Therapie ohne anschließende Stammzelltransplantation durchgeführt. Dabei wird meist Melphalan per os in Kombination mit anderen Substanzen appliziert. Neben einer kumulativen hämatopoetischen Toxizität, die eine Gewinnung von Stammzellen für eine eventuell in einem späteren Krankheitsstadium anstehende autologe Transplantation erschwert, ist hier das Risiko für die Bildung eines sekundären myelodysplastischen Syndromes erhöht [19].

Hochdosistherapie mit einfach oder doppelt durchgeführter autologer Blutstammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, bei dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Zur initialen Tumorzellreduktion kommt zumeist eine Kombination aus Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason zur Anwendung. Der Gebrauch hoher Dosen dieser und anderer Substanzen führt zu einer stärkeren Tumorzellreduktion. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel myeloablative Chemotherapie und/ oder Strahlentherapie voraus, die sogenannte Konditionierungsphase. Die sich anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen, wobei sich im Transplantat noch Tumorzellen befinden.

Bei einer zeitnahen Wiederholung der autologen Transplantation innerhalb eines Therapieprotokolls wird von doppelter, Tandem- oder mehrfach autologer Transplantation gesprochen. Wie bei allen Transplantationsverfahren kommt diese Therapieoption nicht für alle Patienten in Frage, sondern wird nach Abwägung verschiedener Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Krankheitsschwere und -progression eingesetzt [1].

Allogene myeloablative oder nicht myeloablative Blutstammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltransplantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier zwei Ziele verfolgt: Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Trans-

plantat zu vermeiden. Eine zusätzliche antineoplastische Wirkung kann bei der Transplantation allogener Blutstammzellen durch den Graft-Versus-Myeloma-Effekt erreicht werden, während sowohl die akute als auch die chronische Graft-Versus-Host-Disease (GVHD; Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) nach wie vor zu den schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation gehören.

Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation nach nicht myeloablativer Konditionierung [20], die auch als Konditionierung mit reduzierter Intensität (Reduced Intensity Conditioning, RIC) bezeichnet wird. Unter dem Begriff "Nicht myeloablative Stammzelltransplantation" sind verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation nach Slavin [21] und hiervon abgeleitete Protokolle zusammenzufassen.

Die allogene Transplantation wird sowohl mit myeloablativer als auch mit nicht myeloablativer Konditionierung durchgeführt, jedoch ist die transplantationsbezogene Mortalität beider Vorgehensweisen noch sehr hoch [1].

Aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die nicht myeloablativen Verfahren unter anderen bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung nicht erfüllen. Ferner muss in allen Fällen ein geeigneter gesunder Spender zur Verfügung stehen. So werden neben Stammzellen HLA-kompatibler Verwandtenspender auch Stammzellen HLA-kompatibler nicht verwandter Fremdspender eingesetzt [22].

2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- 1) die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation und zur konventionellen Chemotherapie,
- 2) die Bewertung der nicht myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom mit verwandten und nicht verwandten Spendern im Vergleich zur myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation mit verwandten und nicht verwandten Spendern, zur einfachen autologen Transplantation und zur konventionellen Chemotherapie sowie
- 3) die Bewertung der autologen Mehrfachtransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation und zur allogenen Transplantation

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe auch Abschnitt 3.3).

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

3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON STUDIEN

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht sind (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führen (Ausschlusskriterien).

3.1 Population

Patienten mit Multiplem Myelom.

Eingeschlossen werden Studien, bei denen der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom gemäß den WHO-Diagnosekriterien (siehe Kapitel 1) mindestens 80% beträgt beziehungsweise bei denen Subgruppenanalysen für Patienten mit Multiplem Myelom durchgeführt wurden.

Patienten mit nicht näher definierten Vorstadien wie beispielsweise der Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) oder dem so genannten schwelenden, asymptomatischen Multiplen Myelom (Smoldering Multiple Myeloma), und Patienten mit vom Multiplen Myelom gemäß WHO-Klassifikation [3] abgegrenzten Myelomformen wie beispielsweise dem solitären Plasmozytom (medullär oder extramedullär), dem indolenten Myelom, der PlasmazellLeukämie, dem osteosklerotischen Myelom und der Schwerkettenkrankheit werden nicht einbezogen.

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

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

Tabelle 3: Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Intervention	Vergleichsbehandlung
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Einfache autologe Transplantation Konventionelle Chemotherapie
Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender	Einfache autologe Transplantation Konventionelle Chemotherapie
Nicht myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender auch als Kombinationstherapie	Einfache autologe Transplantation Konventionelle Chemotherapie Myeloablative allogene Transplantation
Autologe Mehrfachtransplantation	Einfache autologe Transplantation Allogene Transplantation mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender

3.3 Zielgrößen

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.
- Krankheitsbezogene Lebensqualität und/ oder andere Parameter der Lebensqualität, wie physische Belastungen (zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung) sowie psychosoziale Aspekte, sofern diese durch Instrumente zur Messung der Lebensqualität erfasst wurden

Als ergänzende Informationen werden zudem Ergebnisse berichtet, die sich auf die "Rate der kompletten Remission wie in der jeweiligen Studie definiert" beziehen. Diese Ergebnisse fließen nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Allerdings lassen sich gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen treffen.

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCT) 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 [23]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit den Gruppen zugeordnet (so genannte "genetische Randomisierung") [24]. Für den zu erstellenden Bericht können neben RCTs folgende weitere Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- Kontrollierte klinische Studien mit einer "Genetischen Randomisierung" (Zuteilung in die Behandlungsgruppen zum Beispiel auf Basis der Spenderverfügbarkeit)
- Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer "Quasi-Randomisierung" (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)
- Prospektiv geplante nicht kontrollierte klinische 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 in Abschnitt 3.2 aufgeführten Vergleich nicht vor, werden Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen werden.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgt keine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika.

3.6 Übersicht der Ein-/ Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung sollen zusammenfassend Studien einbezogen werden, die

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

Tabelle 4: Einschlusskriterien

E1	Patienten mit Multiplem Myelom gemäß den in Kapitel 1 genannten WHO-Diagnosekriterien
E2	Prüfinterventionen: Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender/ mit nicht verwandtem Spender; nicht myeloablative allogene Stammzelltransplantation auch als Kombinationstherapie; autologe Mehrfachtransplantation
E3	Vergleichsinterventionen: Autologe Transplantation, Chemotherapie, myeloablative allogene Transplantation, einfache autologe Transplantation, allogene Transplantation je nach Prüfintervention (siehe Tabelle 1)
E4	Zielgrößen gemäß den in Abschnitt 3.3 formulierten Therapieziele
E5	Studien wie in Abschnitt 3.4 definiert

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

A1	Grundlagenforschung (tierexperimentelle, pathophysiologische Studien)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar ^(a)
A4	Studien mit einem Anteil Patienten mit Multiplem Myelom ^(b) < 80%, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A5	Keine auswertbaren oder quantifizierbaren oder einem definierten Patientenkollektiv zuordenbare Daten für die im 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 [25] 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	

4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 6: Quellen für die Informationsbeschaffung

Quellen	Kommentare
Bibliografische Datenbanken	MEDLINE EMBASE The Cochrane Library
Online zugängliche Studienregister	ClinicalTrials.gov National Research Register Current Controlled Trials
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, CIBMTR) Autoren (zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten) Externe Sachverständige Patientenvertreter

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

5 INFORMATIONSBEWERTUNG

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Bestandteile auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (siehe Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen versus ITT-Auswertungen, sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten, falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

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

- Lebensalter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Primärtherapie versus keine Primärtherapie
- Schweregrad/ Risikograd der Erkrankung

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

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. Cure of multiple myeloma -- more hype, less reality. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 1-18.
- [2] Hallek M, Lamerz R. Pathogenese [online]. Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München, Germany: Tumorzentrum; 2002. [Zugriff am 16.06.2006] Verfügbar: <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/mm/homepage.html>
- [3] Grogan TM, Van Camp B, Kyle RA, Müller-Hermelink HK, Harris NL. Plasma cell neoplasms. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, Herausgeber. *World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2001. Seiten 142-156.
- [4] Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, Grigoraki V, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Maniatis A, Dimopoulos MA. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol.* 2005; 75: 370-375.
- [5] Crowley J, Jacobson J, Alexanian R. Standard-dose therapy for multiple myeloma: The Southwest Oncology Group experience. *Semin Hematol.* 2001; 38: 203-208.
- [6] Liebisch P, Peest D. Multiples Myelom. Stand Juli 2005. Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Rostock, Germany: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). 2005; [Zugriff am 16.06.2006] Verfügbar: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_128.pdf
- [7] Prietzel T, Pönisch W, Von Salis-Soglio G. Solitäres und multiples Myelom. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO) [online]. Düsseldorf, Germany: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2003. [Zugriff am 16.06.2006] Verfügbar: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/033-042.htm>
- [8] Gassel WD. Klinik [online]. Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München, Germany: Tumorzentrum; 2002. [Zugriff am 16.06.2006] Verfügbar: <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/mm/homepage.html>
- [9] Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol.* 2005; 132: 410-451.
- [10] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121: 749-757.

- [11] Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet*. 2004; 363: 875-887.
- [12] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36: 842-854.
- [13] Greipp PR, San MJ, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, van Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412-3420.
- [14] Harousseau JL, Shaughnessy J, Jr., Richardson P. Multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004; 237-256.
- [15] Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. *Blood*. 2004; 103: 20-32.
- [16] Hahn T, Wingard JR, Anderson KC, Bensinger WI, Berenson JR, Brozeit G, Carver JR, Kyle RA, McCarthy PL, Jr. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 4-37.
- [17] Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT Chronic Leukaemia Working Party and the Myeloma Working Committee of the IBMTR and the ABMTR. *Br J Haematol*. 1998; 102: 1115-1123.
- [18] Huff CA, Matsui W, Smith BD, Jones RJ. The paradox of response and survival in cancer therapeutics. *Blood*. 2006; 107: 431-434.
- [19] Economopoulos T, Pappa V, Panani A, Stathakis N, Dervenoulas J, Papageorgiou E, Asprou N, Raptis S. Myelopathies during the course of multiple myeloma. *Haematologica*. 1991; 76: 289-292.
- [20] Slavin S. Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: introduction, rationale, and historic background. *Semin Oncol*. 2004; 31: 1-3.
- [21] Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998; 91: 756-763.
- [22] Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J. Allogeneic and autologous transplanta-

tion for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant. 2006; 37: 439-449.

- [23] Kunz R, Vist G, Oxman AD. The Cochrane Database of Methodology Reviews Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. [Zugriff am 12.04.2006] Verfügbar: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clmethrev/articles/MR000012/pdf_fs.html
- [24] Wheatley K, Gray R. Commentary: Mendelian randomization--an update on its use to evaluate allogeneic stem cell transplantation in leukaemia. Int J Epidemiol. 2004; 33: 15-17.
- [25] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials [online]. JAMA. 2001; 285: 1987-1991. [Zugriff am 16.06.2006] Verfügbar: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/15/1987>

8 ANHANG

Anhang A Zeitplan

Arbeitsschritte	Termine (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	Erstes Quartal 2007
Schriftliche Anhörung zum Vorbericht	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung
Gegebenenfalls wissenschaftliche Erörterung	Zweites Quartal 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Zweites Quartal 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Acht Wochen nach Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA