

# **Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom**

## **Berichtsplan Version 2.0**

Auftrag N05-03C  
Version 2.0  
Stand: 05.11.2007

# 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

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: Stammzelltransplantation, Multiples Myelom, systematische Übersicht, HTA

Der vorliegende Berichtsplan Version 2.0 soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Berichtsplan N05-03C Version 2.0. Köln: IQWiG; 2007.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>7</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans</b> .....	<b>7</b>
3.2.1 Änderung der Population (Abschnitt 4.1.1) .....	7
3.2.2 Änderung der Intervention und Vergleichsbehandlung (Abschnitt 4.1.2).....	8
3.2.3 Änderung der Zielgrößen (Abschnitt 4.1.3) .....	8
3.2.4 Änderung der Studientypen (Abschnitt 4.1.4) .....	8
3.2.5 Änderung der Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.1.6).....	8
3.2.6 Änderung der Quellen für die Informationsbeschaffung (Kapitel 4.2).....	9
3.2.7 Änderung der Sensitivitätsanalyse (Abschnitt 4.4.2) .....	9
3.2.8 Änderung des Zeitplans.....	9
<b>4 Methoden</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>10</b>
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	10
4.1.3 Zielgrößen .....	11
4.1.4 Studientypen.....	12
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	12
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	13
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>14</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>14</b>
4.4.1 Meta-Analyse .....	14
4.4.2 Sensitivitätsanalyse .....	14
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	15
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>16</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien für das Multiple Myelom.....	2
Tabelle 2: International Staging System for Multiple Myeloma.....	3
Tabelle 3: Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	11
Tabelle 4: Einschlusskriterien .....	13
Tabelle 5: Ausschlusskriterien .....	13
Tabelle 6: Quellen für die Informationsbeschaffung .....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMA	European Medicines Agency
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
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 der 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 zugrunde. 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 innerhalb eines weiten Bereichs und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. Zum Beispiel wurde für die Standardinduktionstherapie von Prednison in Kombination mit 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 eine 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 korrelierten 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 1 Hauptkriterium und 1 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"> <li>1) Anteil der Plasmazellen im Knochenmark über 30 %</li> <li>2) plasmazytäre Zellen in der Gewebprobe</li> <li>3) monoklonales Protein im Serum: IgG &gt; 3,5 g/dL; IgA &gt; 2 g/dL; im Urin: Bence-Jones-Protein &gt; 1 g/24 Stunden</li> </ol>
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Plasmazellen im Knochenmark zwischen 10 und 30 %</li> <li>2) monoklonales Protein vorhanden, jedoch geringer als oben</li> <li>3) osteolytische Knochenläsionen</li> <li>4) reduzierter Anteil (&lt; 50 %) des normalen Immunglobulins: IgG &lt; 600 mg/dL oder IgA &lt; 100 mg/dL, IgM &lt; 50 mg/dL</li> </ol>

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



Multiples 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

<b>Stadium</b>	<b>Befunde</b>	<b>Geschätzte mediane Überlebenszeit [13]</b>
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 am 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 eine 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 Syndroms 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, an 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 infrage, 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 2 Ziele verfolgt: die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat 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 myeloablative 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 myeloablative als auch mit nicht myeloablative 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 myeloablative Verfahren unter anderen bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablative 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 nicht verwandtem Spender, auch als Kombinationstherapie mit autologer Transplantation (= Hybridtransplantation), bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zur autologen Transplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt), zu einer medikamentösen Therapie (zum Beispiel zytostatische Chemotherapie oder „immunmodulatorische Therapie“, Beispiel: Thalidomid) und zur allogenen Transplantation mit Geschwisterspender,
- 2) die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom mit Geschwisterspendern, auch als Hybridtransplantation, im Vergleich zur autologen Transplantation (siehe oben) und zur medikamentösen Therapie (siehe oben),
- 3) die Bewertung der nicht myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender, auch als Hybridtransplantation, im Vergleich zur autologen Transplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt), zur medikamentösen Therapie (siehe oben) und zur myeloablativen allogenen Transplantation sowie
- 4) die Bewertung der mehrfachen autologen Transplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation,

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe auch Abschnitt 4.1.3).

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

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Die Auftragskonkretisierung zur Indikation „Multiples Myelom“ erfolgte mit dem G-BA am 26.09.2005.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 31.07.2006 wurde am 07.08.2006 im Internet veröffentlicht. Das Amendment 1 zu diesem Berichtsplan vom 23.05.2007 wurde am 08.06.2007 veröffentlicht. Zu beiden Versionen konnten bis zum 06.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Eine wissenschaftliche Erörterung wurde nicht durchgeführt, da sich aus den Stellungnahmen keine unklaren Aspekte ergaben. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 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 unter anderem 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 Anhörung zum Vorbericht wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Durch das Amendment 1 und das Stellungnahmeverfahren zu diesem Amendment haben sich folgende Änderungen für diesen Berichtsplan Version 2.0 ergeben:

##### **3.2.1 Änderung der Population (Abschnitt 4.1.1)**

Patienten mit Multiplem Myelom sollen, wie in der Würdigung der Stellungnahmen diskutiert, nach den diagnostischen Kriterien der jeweiligen Studie einbezogen werden. Die Angabe beziehungsweise fehlende Angabe spezifischer Klassifikationen [3,12] soll keinen Einfluss auf den Einschluss oder Ausschluss einer Studie haben.

### **3.2.2 Änderung der Intervention und Vergleichsbehandlung (Abschnitt 4.1.2)**

Sowohl die Prüfinerventionen als auch die Vergleichsbehandlungen wurden gemäß Tabelle 3, wie im Amendment 1 beschrieben, ergänzt und umgestellt.

### **3.2.3 Änderung der Zielgrößen (Abschnitt 4.1.3)**

Schwere, irreversible Neuropathien wurden, wie in der Würdigung der Stellungnahmen diskutiert, als Beispiel für ein therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis in den Berichtsplan aufgenommen.

### **3.2.4 Änderung der Studientypen (Abschnitt 4.1.4)**

Der fälschlicherweise verwendete Ausdruck „nicht kontrollierte Studien“ wurde, wie im Amendment 1 beschrieben, durch den Ausdruck „nicht randomisierte Studien“ ersetzt.

Der Zusatz „wenn sie klinisch relevante Informationen enthalten“ wird, wie in der Würdigung der Stellungnahmen diskutiert, gestrichen, da dies ohnehin durch die anderen Ein- und Ausschlusskriterien gewährleistet ist.

Studien ohne Kontrollgruppe werden, wie in der Würdigung der Stellungnahmen diskutiert, in die Bewertung aufgenommen, sofern für die zu bearbeitenden Fragestellungen keine Studien, wie in Abschnitt 4.1.4 des vorliegenden Berichtsplans definiert, in ausreichender Quantität und / oder Qualität identifiziert werden und sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben, dass durch die Prüfinerventionen bei diesen Fragestellungen „dramatische Effekte“ zu erzielen sein könnten. Gleichzeitig wird die Einschränkung bei der Einbeziehung von Studien niedrigerer Evidenz dahin gehend präzisiert, dass sie ausreichend sicher interpretierbare Informationen enthalten müssen, um der Anforderung bezüglich der Strukturgleichheit beziehungsweise dem Vorliegen eines „dramatischen Effekts“ Rechnung zu tragen.

### **3.2.5 Änderung der Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.1.6)**

Der Ausschlussgrund „Grundlagenforschung (tierexperimentelle, pathophysiologische Studien)“ wurde, wie im Amendment 1 beschrieben, gestrichen, da er aufgrund der Einschlusskriterien redundant ist.

Darüber hinaus wurde, wie in der Würdigung der Stellungnahmen diskutiert, die Beschreibung der Population gemäß der Definition in Abschnitt 4.1.1 angepasst.

### **3.2.6 Änderung der Quellen für die Informationsbeschaffung (Kapitel 4.2)**

Wie im Amendment 1 beschrieben, sollen gegebenenfalls auch Fachgesellschaften kontaktiert werden. Darüber hinaus werden die Angaben „Externe Sachverständige“ und „Patientenvertreter“ nicht mehr aufgeführt.

### **3.2.7 Änderung der Sensitivitätsanalyse (Abschnitt 4.4.2)**

Wie im Amendment 1 beschrieben, wurden die Angaben „Bewertung der Ergebnissicherheit“ und „Per-Protokoll- / As-treated-Auswertungen“ eingeführt. Der dritte Punkt wurde gestrichen.

### **3.2.8 Änderung des Zeitplans**

Wie im Amendment 1 beschrieben, wurde der Zeitplan im Dokument „Zeitplan der Berichtserstellung“ angepasst.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

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).

#### **4.1.1 Population**

Eingeschlossen werden sollen Studien an Patienten mit Multiplem Myelom nach den diagnostischen Kriterien, wie sie in der jeweiligen Studie genannt werden.

In Studien, in denen Patienten mit Multiplem Myelom lediglich einen Anteil an allen untersuchten Patienten darstellen, soll dieser Anteil mindestens 80 % betragen beziehungsweise für Patienten mit Multiplem Myelom soll eine Subgruppenanalyse durchgeführt worden sein.

Studien an Patienten mit nicht näher definierten Vorstadien wie beispielsweise der Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) oder dem sogenannten 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 Plasmazell-Leukämie, dem osteosklerotischen Myelom und der Schwerkettenkrankheit werden nicht einbezogen.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfenden Interventionen und die jeweiligen Vergleichsbehandlungen sind in Tabelle 3 gegenübergestellt. Für die Prüfindervention und für die Vergleichsbehandlung sollen vergleichbare Begleitbehandlungen (Beispiel: nicht tumorspezifische supportive Therapie) vorliegen.



Tabelle 3: Interventionen und Vergleichsbehandlungen

<b>Intervention</b>	<b>Vergleichsbehandlung</b>
Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender <sup>a</sup>	– Autologe Transplantation <sup>b</sup> – Medikamentöse Therapie <sup>c</sup> – Allogene Transplantation mit Geschwisterspender
Allogene Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender <sup>a</sup>	– Autologe Transplantation <sup>b</sup> – Medikamentöse Therapie <sup>c</sup>
Nicht myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem oder nicht verwandtem Spender <sup>a</sup>	– Autologe Transplantation <sup>b</sup> – Medikamentöse Therapie <sup>c</sup> – Myeloablative allogene Transplantation
Mehrfache autologe Transplantation	– Einfache autologe Transplantation
a: auch als Kombinationstherapie (= Hybridtransplantation) mit autologer Transplantation	
b: sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt	
c: zum Beispiel zytostatische Chemotherapie oder „immunmodulatorische Therapie“ (Beispiel: Thalidomid)	

### 4.1.3 Zielgrößen

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

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- relevante therapie- und krankheitsassoziierte unerwünschte Ereignisse
  - therapieassoziierte Mortalität
  - schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD oder extensive chronische GVHD
  - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
  - Sekundärneoplasien
  - gegebenenfalls weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; zum Beispiel Niereninsuffizienz, Knochenbrüche und schwere, irreversible Neuropathien
- 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

Als ergänzende Informationen werden zudem Ergebnisse berichtet, die sich auf das Therapieansprechen (zum Beispiel „Rate der kompletten Remissionen“, 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.

#### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte 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 [23]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit den Gruppen zugeordnet (sogenannte „genetische Randomisierung“) [24].

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

- randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen Randomisierung“ (Zuteilung zu den Behandlungsgruppen zum Beispiel auf Basis der Spenderverfügbarkeit)
- prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer „Quasi-Randomisierung“ (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)
- prospektiv geplante nicht randomisierte Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen
- prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen
- retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe

Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, werden Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen. Weiterhin können Studien ohne Kontrollgruppe in die Bewertung aufgenommen werden, wenn für die zu bearbeitenden Fragestellungen keine Studien wie oben definiert in ausreichender Quantität und / oder Qualität identifiziert werden und sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben, dass durch die Prüfinerventionen bei diesen Fragestellungen „dramatische Effekte“ zu erzielen sein könnten. Studien niedrigerer Evidenz werden allerdings nur dann eingeschlossen, wenn sie ausreichend sicher interpretierbare Informationen enthalten, um die Vergleichbarkeit der Patientenspopulationen (Strukturgleichheit) beziehungsweise das Vorliegen eines „dramatischen Effekts“ beurteilen zu können.

#### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgt keine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika.

#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Tabelle 4: Einschlusskriterien

E1	Patienten mit Multiplem Myelom wie in Abschnitt 4.1.1 definiert
E2	Prüfinterventionen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender / mit Geschwisterspender (jeweils auch als Hybridtransplantation); nicht myeloablative allogene Stammzelltransplantation; mehrfache autologe Transplantation.
E3	Vergleichsinterventionen: autologe Transplantation (sowohl einfach als auch mehrfach durchgeführt); medikamentöse Therapie (zum Beispiel Chemotherapie oder „immunmodulatorische Therapie“, Beispiel: Thalidomid); allogene Transplantation mit Geschwisterspender; myeloablative allogene Transplantation; einfache autologe Transplantation; je nach Prüfintervention (siehe Tabelle 3)
E4	Zielgrößen gemäß den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen
E5	Studien wie in Abschnitt 4.1.4 definiert

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	keine Volltextpublikation verfügbar <sup>a</sup>
A3	Studien mit einem Anteil Patienten mit Multiplem Myelom (wie in Abschnitt 4.1.1 definiert) < 80 %, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A4	keine auswertbaren oder quantifizierbaren oder einem definierten Patientenkollektiv zuzuordnenden Daten für die in Abschnitt 4.1.3 definierten Zielgrößen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT [25], TREND [26] oder STROBE [27] Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 6: Quellen für die Informationsbeschaffung

<b>Quellen</b>	<b>Kommentare</b>
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) und Fachgesellschaften Autoren (zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten)

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.

### **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 in den Extraktionsbögen vorgegebenen ordinalen Einteilung und für
- die in den Publikationen beschriebenen Per-protocol-/ As-treated-Auswertungen versus ITT-Auswertungen, sofern möglich.

#### **4.4.3 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.

## 5 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. Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München, Germany: Tumorzentrum; 2002. [Zugriff am 16.06.2006]. Gelesen unter: <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, et al. 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. Rostock, Germany: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2005; [Zugriff am 16.06.2006]. Gelesen unter: [http://www.dgho.de/cmsdata/file/file\\_128.pdf](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). Düsseldorf, Germany: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2003. [Zugriff am 16.06.2006]. Gelesen unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/033-042.htm>.
8. Gassel WD. Klinik. Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München, Germany: Tumorzentrum; 2002. [Zugriff am 16.06.2006]. Gelesen unter: <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, et al. 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, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32.
16. Hahn T, Wingard JR, Anderson KC, Bensinger WI, Berenson JR, Brozeit G, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Allogeneic and autologous transplantation 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. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: [http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clmethrev/articles/MR000012/pdf\\_fs.html](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. *JAMA* 2001; 285: 1987-1991. [Zugriff am 16.06.2006]. Gelesen unter: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/15/1987>.
26. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94: 361-366. [Zugriff am 30.01.2007]. Gelesen unter: <http://www.trend-statement.org/asp/statement.asp>.
27. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573-577. [Zugriff am 19.10.2007]. Gelesen unter: <http://www.annals.org/cgi/reprint/147/8/573.pdf>.