

# **Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom**

## **Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: N05-03C  
Version: 1.0  
Stand: 19.09.2011

# 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 Str. 27  
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus         Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen .....</b>	<b>3</b>
<b>3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der         wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige).....</b>	<b>4</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,     Tagesordnung und Protokoll .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>6</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>8</b>
4.3.1 Begrüßung und Einleitung .....	8
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Patientenrelevanz der Endpunkte „Remission“ und „Rezidivhäufigkeit“ .....	10
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Einbeziehung von Studien ohne Vergleichsgruppe in die Nutzenbewertung bei therapierefraktären Patienten bei einer chronischen bzw. schwer heilbaren Erkrankung .....	19
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Interpretation der Überlebenszeitanalysen unter dem Aspekt des kurativen Potenzials einer Intervention.....	27
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Vergleich „Mehrfache vs. einfache autologe Stammzelltransplantation“ .....	35
4.3.5.1 Interpretation des Interventionsarms der Studie von Sonneveld 2007 (HOVON 24) als Tandem-Transplantation.....	35
4.3.5.2 Definition und Auswertung der behandlungsbedingten Mortalität.....	39
4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes .....	41
4.3.6.1 Nachfrage zum Publikationsstatus zu bisher nur in Abstractform veröffentlichten Studien .....	41
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>54</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 19.01.2011 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 11.01.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.02.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 29.03.2011 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Anhörung**

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Krankenhausgesellschaft	Brenske, Michael	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dippmann, Anja Katharina	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Krummrey, Gert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kompetenz Centrum Onkologie, MDK Nordrhein	Heyll, Axel	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Kröger, Nicolaus	nein	nein	ja	nein	nein	nein

#### 3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Einsele, Hermann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Naumann, Frauke	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Schnell, Roland	nein	nein	ja	nein	nein	nein

**3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Lerch, Christian	nein	nein	nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>1</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

#### **4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll**

##### **4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung**

<b>Name</b>	<b>Organisation / Institution / Firma / privat</b>
Dippmann, Anja Katharina	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Einsele, Hermann	privat
Großelfinger, Robert	IQWiG
Herrmann-Frank, Annegret	IQWiG
Heyll, Alex	Kompetenz Centrum Onkologie, MDK Nordrhein
Klemann, Rainer	Sitzungsdokumentarischer Dienst des Landtags NRW (Protokollführung der Erörterung)
Kröger, Nicolaus	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Krummrey, Gert	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Lerch, Christian	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Universitätsklinikum Düsseldorf
Naumann, Frauke	privat
Sauerland, Stefan	IQWiG
Skipka, Guido	IQWiG
Waffenschmidt, Siw	IQWiG
Waltering, Andreas	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Wrede, Corinna	IQWiG

#### 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Patientenrelevanz der Endpunkte „Remission“ und „Rezidivhäufigkeit“
<b>TOP 2</b>	Einbeziehung von Studien ohne Vergleichsgruppe in die Nutzenbewertung bei therapierefraktären Patienten bei einer chronischen bzw. schwer heilbaren Erkrankung
<b>TOP 3</b>	Interpretation der Überlebenszeitanalysen unter dem Aspekt des kurativen Potenzials einer Intervention
<b>TOP 4</b>	Vergleich „Mehrfache vs. einfache autologe Stammzelltransplantation“ TOP 4A Interpretation des Interventionsarms der Studie von Sonneveld 2007 (HOVON 24) als Tandem-Transplantation TOP 4B Definition und Auswertung der behandlungsbedingten Mortalität
<b>TOP 5</b>	Verschiedenes <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nachfrage zum Publikationsstatus zu bisher nur in Abstractform veröffentlichten Studien</li></ul>

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 29.03.2011, 11:05 bis 13:17 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillener Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Prof. Dr. Jürgen Windeler

#### 4.3.1 Begrüßung und Einleitung

**Windeler:** Ich begrüße Sie zur heutigen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“. Ich freue mich, dass Sie alle den Weg nach Köln gefunden haben, offenbar nicht durch Zug-, Flug- und sonstige Verspätungen geplagt.

Als Erstes weise ich darauf hin, damit wir das Aufnahmegerät dann auch anstellen dürfen, dass die Erörterung hier aufgezeichnet wird – sowohl stenografisch als auch durch das Band –, dass es eine Wortabschrift der Erörterung geben wird und dass diese im Internet veröffentlicht wird. Sie sind bei der Einladung darauf hingewiesen worden und haben auch implizit durch Ihr Erscheinen hier Ihr Einverständnis mit dieser Vorgehensweise erklärt. Ich muss Sie darauf aufmerksam machen, dass Sie dann, wenn Sie sich jetzt noch überlegen möchten, dieses doch nicht zu wollen, an der Erörterung nicht teilnehmen können. – Ich nehme jetzt aber keine entsprechenden Rückmeldungen wahr, sodass wir mit der Aufzeichnung starten können.

Wegen der Aufzeichnung bitte ich Sie auch, jedes Mal Ihren Namen einigermaßen verständlich zu nennen, damit sowohl vom Stenografen als auch von der Aufzeichnung her die Wortbeiträge eindeutig zuzuordnen sind.

Die Erörterungen, diese und die anderen auch, werden gemacht, damit die Mitarbeiter im IQWiG die Gelegenheit haben, unklare Punkte aus den Stellungnahmen noch einmal anzusprechen, und um Ihnen auch Gelegenheit zu geben, zu diesen Punkten noch einmal Stellung zu nehmen. Das bedeutet auch, dass Sie davon ausgehen können, dass wir die Dinge, die hier heute nicht zur Sprache kommen, in den Stellungnahmen zur Kenntnis genommen haben und verstanden haben – das ist der entscheidende Punkt –, dass keine Unklarheiten bezüglich der Stellungnahmen bestanden und dass diese Punkte dann auch in der weiteren Bearbeitung Berücksichtigung finden werden. In der heutigen Tagesordnung stehen also nur Dinge, die auf unserer Seite unklar geblieben sind. Dass sich beim Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ dann auch noch Gelegenheiten ergeben, andere Dinge über die Tagesordnung hinaus zur Sprache zu bringen, ist klar. Aber die Erörterungen dienen nicht und sollen nicht dienen der Klärung von Grundsatzfragen – dafür gibt es viele andere Gelegenheiten –, sondern schon der Fokussierung auf die auf unserer Seite noch unklar gebliebenen Punkte.

Wir haben die Tagesordnung vorab verschickt. Ich möchte Sie fragen, ob Sie Ergänzungsbedarf zur Tagesordnung haben. – Herr Einsele.

**Einsele:** Werden wir von Ihnen dann zeitnah einen Bericht zu dieser Sitzung erhalten? Oder gibt es da nichts Schriftliches? Weil Sie jetzt aufzeichnen, werden Sie ja irgendetwas erstellen. Werden Sie dies zur Verfügung stellen?

**Windeler:** Es gibt die Aufzeichnung, die auch komplett im Internet veröffentlicht wird. Es gibt keinen darüber hinausgehenden Kurzbericht oder so etwas in der Art.

**Einsele:** Aber wird zu der Sitzung, die jetzt hier stattfindet, zu dieser Erörterung, irgendwo ein schriftliches Protokoll verfasst und dann an alle Teilnehmer verschickt?

**Herrmann-Frank:** Es wird ein Wortprotokoll erstellt. Dieses Wortprotokoll wird dann im Rahmen des Abschlussberichtes veröffentlicht. Es wird aber nicht vorher an alle Teilnehmer verschickt.

**Einsele:** Das heißt, wir haben keine Möglichkeit, das, was dort verfasst wurde, noch mal einzusehen und gegebenenfalls zu korrigieren?

**Herrmann-Frank:** Nein, Entschuldigung; es wird nichts verfasst. Deshalb haben wir unseren Stenografen hier, der jetzt Wort für Wort alles – auch das, was ich gerade sage – mitschreibt. Das wird auch so Wort für Wort im Rahmen des Abschlussberichtes als Anhang veröffentlicht. Auch wir haben da keine Möglichkeit, etwas zu ändern; es sei denn – ich habe meinen Namen jetzt vergessen; Herrmann-Frank –, es wird ein falscher Name angegeben.

**Einsele:** Das heißt, keiner von denen, die hier sitzen, sieht dieses Protokoll, bevor es dann in die Endversion geht? Das ist ja überraschend.

**Herrmann-Frank:** So sieht es aus, ja.

**Einsele:** Okay.

**Windeler:** Gut. – Dann frage ich noch mal: Gibt es noch Hinweise zur Tagesordnung? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich vorschlagen, dass wir in die Tagesordnung einsteigen; es sei denn, es gibt noch irgendwo Unklarheiten. – Herr Krummrey.

**Krummrey:** Nur kurz etwas Protokollarisches: Wir waren ein bisschen verwundert. Es hat noch den Teilnahmewunsch eines Experten vonseiten der DGHO gegeben. Diesem Wunsch wurde vonseiten des IQWiG nicht entsprochen. Wir werden das jetzt hier nicht thematisieren – nur dass das vermerkt ist.

**Windeler:** Gut. Die Regularien an dieser Stelle sind unseres Erachtens sehr klar und sehr eindeutig. Danach war diese Teilnahme nicht möglich. – Dann würde ich in die Tagesordnung einsteigen wollen. Wir beginnen mit:

#### 4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Patientenrelevanz der Endpunkte „Remission“ und „Rezidivhäufigkeit“

Wer berichtet?

**Großelfinger:** Erlauben Sie mir, dass ich zur Einführung in das erste Thema ein paar Sätze verliere. Es ist ja so, dass wir die Methodik, die wir ...

**Kröger:** Sie haben also die Methodik gemacht? Oder wer sind Sie, wenn ich fragen darf?

**Einsele:** Ja, das wäre mal ganz gut, damit wir Sie auch kennenlernen.

**Großelfinger:** Mein Name ist Großelfinger. Ich bin ein Mitarbeiter des IQWiG und bin bei der Projekterstellung beteiligt gewesen.

(Einsele: Danke schön!)

Es ist ja so, dass wir die Methodik, mit der wir so ein Projekt durchführen, eine solche Nutzenbewertung durchführen, vorab festlegen, insbesondere auch im Hinblick auf die Zielgrößen, die wir verwenden wollen. Das ist ja im Berichtsplan dargelegt, zu dem es ja ein ganz ähnliches Anhörungsverfahren gibt wie das, das wir jetzt gerade durchlaufen. Wie Sie alle wissen, haben wir für die Bearbeitung dieser Fragestellung als Zielgrößen neben der Mortalität eben auch die Morbidität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und die Lebensqualität festgelegt. Bezüglich der Mortalität wurden darüber hinaus auch Endpunkte betrachtet, die Mortalität kombinieren, wie beispielsweise rezidivfreies Überleben. In den Stellungnahmen wurde darüber hinausgehend jetzt vorgeschlagen, die von uns so definierten patientenrelevanten Zielgrößen noch um die Aspekte „Remission“ und „Rezidivhäufigkeit“ zu ergänzen. Da stellt sich für uns die Frage, wie sich denn die Patientenrelevanz, so wie wir Patientenrelevanz auch verstehen, also für den Patienten fühlbar und erlebbar, für diese vorgeschlagenen Endpunkte denn herleiten lässt. – Vielleicht ist es eine gute Idee, die Frage direkt an Herrn Prof. Kröger zu richten. Ich glaube, Sie waren es, der in seiner Stellungnahme diesen Vorschlag gemacht hat.

**Kröger:** Grundsätzlich gilt: Wenn Sie ereignisfreies Überleben nehmen, ist das für eine autologe Transplantation relativ gut verlässlich, weil bei der autologen Transplantation die therapiebedingte Mortalität nicht sehr hoch ist. Daher können sie also sehr gut ereignisfrei überleben. Bei autologer Transplantation ist praktisch Tod und Rezidiv zusammen. Bei der allogenen Transplantation haben wir ja eine relativ hohe therapiebedingte Mortalität. Das hatten Sie auch in Ihrem Bericht erarbeitet. Aber die therapiebedingte Mortalität kommt eben beim ereignisfreien Überleben auch dazu. Wir haben ja Tod und Rezidiv. Wenn Sie einem Patienten erklären, was auf ihn zukommt, wenn er die Möglichkeit hat, zum Beispiel zwischen zwei Therapien zu wählen, und am Schluss das Überleben nach fünf Jahren relativ gleich ist, dann ist für ihn schon wichtig: Wie ist sein Überleben überhaupt nach fünf Jahren? Ist er frei von Krankheit? Lebt er noch? Lebt er mit Krankheit? Oder lebt er ohne Krankheit? Oder anders ausgedrückt: Hat er vielleicht ein besseres Überleben, aber ein höheres Risiko, vorher therapiebedingt zu versterben? Das ist eine schwierige Frage. Deshalb ist die ganze

Analyse an sich schon sehr komplex, und es ist sehr schwierig, das so durchzuführen. Wenn Sie einem jungen Patienten erklären, dass er eine Mortalität von, sagen wir ruhig mal, 15, 20 % hat, aber das Gesamtüberleben in der Gruppe bei, sagen wir mal, 60, 70 % liegt, und auf der anderen Seite sagen, dass wir eine autologe Transplantation machen können, bei der er eine therapiebedingte Mortalität von 2, 3 oder 4 % hat, aber nach fünf Jahren genau dasselbe Überleben – wobei die Kurve, wenn Sie Kaplan-Meier nehmen, weiter nach unten geht –, dann ist das für den Arzt und den Patienten auch eine schwierige Entscheidung. Aber es ist eine individuelle Entscheidung – ob ich eine höhere Chance habe, geheilt zu werden, mit einem höheren Risiko, therapiebedingt zu versterben. Das ist letztlich eine schwierige Sache, statistisch gesehen und statistisch auch auszuwerten. Individuell ist es aber eine ganz entscheidende Frage. Das ist eine ganz entscheidende Frage für die Patienten. Deshalb hat es für die Patienten eine große Relevanz. Wenn Sie Patienten über die verschiedenen Therapiemodalitäten aufklären, dann müssen Sie das mit denen so besprechen. Der Patient muss wissen, wie seine Chance ist, ein Rezidiv zu bekommen, wie seine Chance ist, therapiebedingt zu versterben, wie seine Chance ist, eine komplette Remission zu kriegen, und last, not least: Wie ist seine Chance zu überleben? Oder gibt es eine Chance, geheilt zu werden?

**Großelfinger:** Soweit ich Sie jetzt verstanden habe, war das jetzt ein Plädoyer für die Betrachtung der therapieassoziierten Mortalität. Das kann ich sehr gut nachvollziehen. Das ist eine wichtige Kenngröße für die Einschätzung dieser Therapiestrategie. Aber mir erschließt sich noch nicht, was dann eine isolierte Betrachtung einer Remission für den Patienten für eine Relevanz haben sollte.

**Kröger:** Die Remission korreliert extrem stark mit dem Rezidiv. Das heißt, je besser die Remission ist, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu kriegen, oder umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Rezidiv, wenn es denn kommt, später kommt. Wenn Sie also, sagen wir mal, jetzt die Zielgrößen „Rezidivhäufigkeit“ bei autolog und allogenen untersuchen würden, dann würden Sie herausfinden, dass die Rezidivhäufigkeit nach der allogenen Transplantation immer geringer ist. Wenn Sie nach kompletter Remission oder nach Remissionsqualität gucken würden, dann würden Sie auch finden, dass die Remissionsqualität in der Regel immer besser ist, dass sie tiefer ist. Was das nun im Gesamtüberleben bedeutet, darüber kann man sich ja am Schluss streiten. Das ist natürlich der letzte valide Endpunkt, auf den es ankommt. Aber Sie haben ja auch auf einige Studien verwiesen. Ich nenne zum Beispiel die US Intergroup, die eigentlich das ganze Dilemma verdeutlicht. Dort sehen Sie ganz früh, dass die therapiebedingte Mortalität nach der allogenen Transplantation damals so hoch war, dass die Studie sogar abgebrochen werden musste. Die Patienten, die in der Studie dann noch drin waren und die das überlebt haben – es gab ja auch immerhin 40 % –, haben aber, wenn Sie die Kurve sehen, im Prinzip ein Plateau – ich sage mal vorsichtig: die sind potenziell geheilt –, während die andere Gruppe, die die Studie weitergemacht hat, zwar beim gesamten Überleben nach drei Jahren signifikant besser war. Wenn Sie aber als Zielgröße „Gesamtüberleben nach sieben oder acht Jahren“ nähmen, dann würden Sie sehen, dass die allogene besser ist. Deshalb kommt es immer darauf an, wie ich das sehe. Gerade bei Analysen, wo Kaplan-Meier-Kurven sich kreuzen, ist die Kaplan-

Meier-Analyse wahrscheinlich nicht die optimale statistische Methode, um da Unterschiede zu sehen. Deshalb sind diese Surrogatmarker „Rezidivhäufigkeit“, aber auch „komplette Remission“, vor allen Dingen „Tiefe der kompletten Remission“, meines Erachtens sehr patientenrelevant.

**Großelfinger:** Sie haben es jetzt zum Schluss ja doch noch genannt, wie Sie selber die Remissionen in diesem Spektrum von patientenrelevanten Endpunkten einordnen, nämlich als Surrogat. Da würde ich Ihnen auch zustimmen. Man kann möglicherweise die Remission als Surrogat für das, was dann letztlich interessiert, beispielsweise die Mortalität, durchaus betrachten. Aber dann stellt sich natürlich die Frage, wie sich das für alle Surrogate stellt: Wie zuverlässig ist denn die Vorwegnahme des eigentlich interessierenden klinischen Endpunkts durch das Surrogat? Da gibt es ja auch ganz aktuell vom IQWiG verfasste Methoden, die schon zeigen, dass man alleine durch eine Korrelation nicht so einfach unterstellen kann, dass die Surrogatgröße den Endpunkt valide vorwegnimmt. Das ist dann letztlich eine Problematik.

**Kröger:** Aber es ist ein guter Marker für die Effektivität einer Therapie. Wenn Sie die ganzen Zulassungsstudien für Medikamente sehen, ist letztlich gerade bei den Zulassungsverfahren für die neuen Medikamente beim Multiplen Myelom der Endpunkt nie Gesamtüberleben, sondern wenn Sie eine bessere Remission mit entsprechender Toxizität erreichen, dann sind die zulassungsrelevanten Kriterien erfüllt. Und die Effektivität einer Therapie in der Onkologie oder beim Multiplen Myelom wird daran gemessen, wie weit Sie den Tumor oder das Multiple Myelom zurückdrängen können. Von daher ist es in meinen Augen eine ganz wichtige Sache, weil es zeigt, dass es eigentlich, was die Remissionsqualität angeht, derzeit immer noch die effektivste Therapie überhaupt ist.

**Einsele:** Vielleicht noch eine Ergänzung dazu: Im Augenblick ist es in der gesamten Hämatologie in den Therapiestrategien so, dass man bei fast allen Krankheiten danach strebt, eine möglichst optimale Remission zu erreichen. Das geht bei den akuten Leukämien inzwischen so weit, dass man eine molekulare Remission fordert. Das heißt, dass auch eine PCR-Technologie, eine sehr empfindliche Methode, bei diesen Patienten keine Resttumormasse mehr anzeigt. Und es korreliert zunehmend die Heilungswahrscheinlichkeit mit dem Grad der erreichten kompletten Remission. Es geht so weit, dass man inzwischen auch vor der allogenen Transplantation zum Beispiel bei der akuten lymphatischen Leukämie durch neue Antikörperstrategien versucht, bereits vorher eine komplette molekulare Remission zu erreichen. Diese Erkenntnisse schlagen jetzt im Augenblick auch sehr stark auf das Myelom herüber. Und es gibt ganz klare Analysen aus verschiedensten Kollektiven von Patienten – transplantierten Patienten, nicht transplantierten Patienten –, die besagen: Je besser die Remission ist – und diese Remissionen werden jetzt zum Teil schon über die komplette Remission, wie sie in den internationalen Guidelines festgehalten ist, hinaus zu erreichen versucht –, je länger bleiben die Patienten rezidivfrei, je besser ist die Lebensqualität der Patienten. Und auch beim Myelom gibt es jetzt Daten, sowohl für die autologe als vor allem auch für die allogene Stammzelltransplantation, dass Patienten, die diese sehr, sehr guten Remissionen erreichen, auch eine Chance haben, von ihrer Krankheit geheilt zu sein. Erstmals gab es auf dem letzten amerikanischen Hämatologiekongress solche



Daten für die autologe Transplantation. Es gibt solche Daten auch zur allogenen Stammzelltransplantation. Von daher muss die Therapiestrategie immer danach zielen, eine möglichst gute Remission bei den betroffenen Patienten zu erreichen. Deshalb glaube ich schon, dass das ein sehr, sehr relevanter Parameter ist, der eben auch den Parametern entspricht, die wir bei anderen hämatologischen Erkrankungen als Therapieziel zunehmend definieren.

**Windeler:** Herr Heyll.

**Heyll:** Ich denke, was Sie sagen, ist ja grundsätzlich nicht falsch. Das würde ich auch gar nicht infrage stellen. Es gibt ja eine Korrelation sowohl bei der autologen Transplantation als auch bei der allogenen Transplantation zu einer Langzeit- oder zur Dauer der Remission. Aber Sie argumentieren doch jetzt immer selbst damit, dass Sie sagen: Wenn ich eine gute Remission habe, habe ich auch ein längeres Überleben. – Das längere Überleben ist doch das, was dem Patienten den Vorteil bringt. Deshalb müssen wir doch das als primären Endpunkt ansehen.

Und wenn Sie zum Beispiel ein Rezidiv haben, da sagen Sie jetzt, die Lebensqualität werde schlechter. Das stimmt doch so nicht. Der Patient merkt doch in der Regel gar nichts vom Rezidiv, sondern Sie messen das im Labor, weil das Paraprotein wieder ansteigt, oder bei der akuten Leukämie, weil Sie da eine aufwendige MRD-Diagnostik machen. Das heißt, das Rezidiv als solches macht an der Lebensqualität des Patienten überhaupt nichts. Ich nehme jetzt mal ein ganz praktisches Beispiel. Bei der Tandem-Transplantation gibt es ja sehr viele Studien, die gezeigt haben, dass Sie das progressionsfreie Überleben durch die Tandem-Transplantation signifikant verlängern können. Nur hat zum Beispiel die Cavo-Studie – und auch andere – sehr eindrucksvoll gezeigt, dass das beim Gesamtüberleben überhaupt keinen Unterschied macht, weil sie nämlich dann, wenn sie das Rezidiv erleben, eine kürzere Überlebenszeit haben, sodass es auf ein gleiches Gesamtüberleben hinauskommt. Daher müssen Sie sich dann quasi die Frage stellen, ob Sie mit einer Tandem-Transplantation und gegebenenfalls einer Rezidiv-Transplantation, also drei Transplantationen, dann den gleichen Effekt haben wie dann, wenn Sie erst einfach transplantieren und dann noch mal transplantieren. Das heißt, es wird auch für die Lebensqualität nicht günstiger sein, wenn Sie den Patienten mit einer zusätzlichen Transplantation belasten. Ich bin also dafür, wenn wir Endpunkte betrachten, sollten wir entweder die Lebensqualität betrachten; wenn Sie tatsächlich der Meinung sind, ein Rezidiv ist schlecht für die Lebensqualität, dann muss man eben die Lebensqualität messen. Oder wenn Sie sagen, bei einer guten Remission verlängere ich die Überlebenszeit, dann muss man eben die Überlebenszeit messen.

Noch ein Letztes: Bei der allogenen Transplantation – da gebe ich Ihnen natürlich recht, Herr Kröger – ist das potenziell kurative Potenzial ja immer das Spannende; wobei wir jetzt auch wissen, dass es nach einer autologen Transplantation Langzeitremission gibt. Aber man muss natürlich auch sagen, dass mir allein die Remission da nichts nutzt; denn wir wissen ja, dass viele dieser Patienten eine schwere chronische GVHD bekommen und dann im Verlauf an den Komplikationen dieser GVHD in Remission versterben. Das heißt, hier habe ich noch

eine – wie soll ich sagen? – Konkurrenz mortalität, die ja über den Faktor Remission gar nicht zum Ausdruck gebracht wird.

**Kröger:** Jetzt werfen wir ein bisschen etwas durcheinander. Die Frage, die Herr Großelfinger uns gestellt hat, lautete: Ist es ein patientenrelevanter Endpunkt – das war eigentlich die Frage, die er mir gestellt hat –, und soll man es bei so einer Analyse hereinnehmen? Ich gebe zu, dass das primäre komplette Erreichen einer kompletten Remission nicht unbedingt das Entscheidende für Gesamtüberleben ist. Es hat aber eine gewisse Relevanz, wie Herr Einsele sagte. Und zwar sind es eigentlich, ich sage mal ganz vorsichtig, hauptsächlich die, die eine molekulare Remission erreichen. Das sind natürlich nach allogener auch nicht alle. Aber das ist bis dato jedenfalls die einzige Therapie gewesen – jetzt vielleicht mit den neuen Ausnahmen –, die eine molekulare Remission erreicht. In der Onkologie und auch beim Multiplen Myelom gibt es aber so viele Studien, die zeigen, dass das Erreichen einer Remission mit der Lebensqualität sehr gut korreliert. Das heißt, je besser die Remission ist, umso besser ist die Lebensqualität. Das ist zwar bei dem Multiplen Myelom hier in den Studien, die Sie zitieren, nie untersucht worden. Da ist sowieso nie eine Lebensqualität gemessen worden – in keiner, auch in keiner der autologen Studien. Aber das ist das, was wir als Kliniker sehen. Je besser die Remission ist oder je besser das Therapie- oder sogar das therapiefreie Intervall ist, umso besser ist die Lebensqualität der Patienten. Da gibt es – das kennen Sie – die Fermand-Studie, die das gemessen hat: Zeit bis zur nächsten Transplantation oder Zeit bis zur nächsten Therapie. Und für Myelompatienten ist es wichtig, eine möglichst lange therapiefreie Zeit zu haben. Darüber gibt es viele Studien.

**Großelfinger:** Ich habe noch eine Nachfrage zum Verständnis. Sie reden im Zusammenhang mit der Remission immer von einer gewissen Relevanz, die Sie der Remission zugestehen. Meinen Sie damit Patientenrelevanz? Denn ich dachte, wir hätten hier einen gewissen Konsens, dass die Remission an sich aus Sicht des Patienten oder für den Patienten erlebbar keine Relevanz hat. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist die Relevanz, von der Sie sprechen, also mehr in der Beurteilung bezüglich der Therapieeffektivität – ob sie überhaupt irgendetwas in der Behandlung der Tumorerkrankung bewirkt – zu sehen, aber nicht unmittelbar für den Patienten spürbar.

**Kröger:** Doch. Es ist für den Patienten spürbar. Wenn Sie Multiple-Myelom-Therapie und -Indikation nehmen, ist es heute eigentlich eine symptomatische Erkrankung. Das heißt, alle Patienten, die ein Multiples Myelom haben und in Deutschland heute therapiert werden, sind in der Regel symptomatisch. Sie haben also eine Klinik; sie haben Symptome. Das Hauptziel der Therapie ist, erst mal Symptome zu lindern. Wenn Sie eine Remission erreichen ... Das muss in dem Fall nicht mal eine komplette sein. Ich glaube, es gibt wenig Unterschiede, wenn Sie eine sehr gute partielle und eine komplette haben, ob Sie das patientenrelevant wirklich messen können. Aber wenn Sie eine Remission erreichen, sei es auch nur eine partielle Remission, dann ist die Lebensqualität der Patienten erst mal besser, weil die Symptome verschwunden sind. Es ist auf jeden Fall besser, als nur eine sogenannte Stable Disease oder eine progrediente Erkrankung zu haben. Von daher ist bei jeder Therapie erst mal die Effektivität gemessen: Was wird erreicht?

Das Zweite ist, wenn wir an andere Kriterien kommen und sagen, Gesamtüberleben oder eventuell Heilung. Dann spielt die komplette Remission die entscheidende Rolle, weil die komplette Remission in vielen Studien gezeigt hat: Sie verlängert nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern sie verlängert auch das komplette Überleben. Und viele der heutigen Strategien sind ja so ausgerichtet, dass man eine komplette Remission erreichen will, dass man auf eine zweite autologe Transplantation verzichten kann, wenn man mit der ersten schon eine komplette Remission erreicht hat – zum Beispiel.

Das Dritte ist Heilung. Wenn man wirklich versucht, das Multiple Myelom zu heilen, dann ist es essenziell, so eine molekulare Remission zu erreichen. Wenn Sie eine molekulare Remission erreichen oder erreichen wollen ... Das will man aber nicht bei jedem Patienten; das muss ich auch dazusagen. Es gibt ja ältere, bei denen man das gar nicht will. Wir reden ja jetzt über eine bestimmte Gruppe von Patienten, bei denen man das erreichen will. Das heißt, man kann nicht alles über einen Kamm scheren. Wir reden ja auch hier über Transplantationen in ganz unterschiedlichen klinischen Situationen. Es ist ein großer Unterschied, ob ich es zum Beispiel upfront mache oder ob ich es in der Rezidivsituation mache. Alle Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland haben, bevor sie an ihrer Krankheit sterben, zumindest fünf oder sechs verschiedene Therapien gesehen, weil letztlich jede Therapie immer wieder zum Rückfall führt und sie dann die nächste Therapie und die nächste Therapie bekommen. Man erreicht damit eine Verlängerung des Überlebens und nur in seltenen Fällen die Heilung. Das heißt, entscheidend ist eigentlich die Sequenz der Therapien – nicht unbedingt, dass ja oder nicht.

**Windeler:** Jetzt Herr Einsele, Frau Naumann und Herr Großelfinger.

**Naumann:** Ich wollte eventuell mal ergänzen.

(Einsele: Ladies first!)

Ich denke schon, dass es eine Korrelation zwischen der Lebensqualität – einfach aufgrund der Symptomatik – und der Response gibt. Aber eine Best-Response-Analyse, wie sie meistens in den Publikationen erscheint, macht es eben schwierig, tatsächlich das, was man haben möchte, nämlich eine dauerhafte komplette Remission oder eine lange Zeit bis zum nächsten Rezidiv, zu erreichen. Und es ist einfach die Problematik beim Auswerten von literaturbasierten Analysen, dass man in der Regel diese Daten nicht hat. Aber ich denke, dauerhaft ... Also auch in Zulassungsstudien kriegen Sie keine Response-Raten ohne eine Time-to-Event-Komponente unter. Das ist einfach so, da man nicht weiß, ob sich die Remission nur sehr kurz abbildet und dann einfach möglicherweise ein aggressiverer Klon nachwächst. Also, die Zeitkomponente ist einfach wichtig.

**Windeler:** Herr Einsele.

**Einsele:** Vielleicht noch mal zu Ihrer Frage zur Patientenrelevanz: Ich sehe das schon so, dass letztendlich die Qualität der Remission nicht nur ein Surrogatmarker ist, den wir verwenden. Vielmehr erlebt der Patient seine bessere Remission. Er erlebt seine bessere Remission, weil

er sicher weniger Symptome hat. Er wird sie psychologisch erleben, weil er dokumentiert bekommt: Die Krankheit ist nicht mehr da. Und zum Dritten gilt – da gibt es auch sehr gute Daten –: Je besser die Remission eines Myeloms ist, umso geringer ist die Infektionsanfälligkeit. Das sind schon, glaube ich, drei sehr relevante – auch für den Patienten relevante – Punkte, dass eine sehr gute Remission für ihn vorteilhaft ist.

Vielleicht kurz noch zu den Ausführungen von Herrn Heyll: Herr Heyll, ich kann Ihnen ebenfalls in vielen Dingen beipflichten. Ein Punkt aber ... Und Sie haben natürlich völlig recht; wir diagnostizieren natürlich häufig das Myelom oder das Rezidiv des Myeloms sehr frühzeitig, und dann merkt der Patient noch relativ wenig davon. Aber es bleibt ja meist dann nicht bei diesem Zustand, sondern das Myelom wird ja dann weiter progredient, und spätestens dann beginnt der Patient ja doch wieder Symptome zu entwickeln. Und man muss ja klar sagen: Jede Therapie, die im Augenblick einem Patienten mit Myelom zugemutet wird ... Und Herr Kröger hat ja zu Recht davon gesprochen, dass das zum Teil fünf bis sechs Linien einer Therapie sind, die der Patient mit einem Multiplen Myelom dann im Laufe seines Lebens erfahren muss. Alle diese Therapien sind ja wiederum mit erheblichen Nebenwirkungen für die Patienten verbunden. Auch die neuen tollen Substanzen, die jetzt verfügbar sind, machen über Polyneuropathie, Fatigue, Infektionsfälligkeit ja erhebliche Probleme. Das heißt, der Patient, der letztendlich therapiefrei in guter Remission ist, ist sicher der Patient mit einem Multiplen Myelom, der mit Abstand die beste Lebensqualität hat.

**Großelfinger:** Was ich jetzt ganz interessant fand, ist, dass Sie in guter Übereinstimmung mit Herrn Kröger eine Verbindung hergestellt haben zwischen der Remission, zwischen der Patientenrelevanz und Symptomen, die für den Patienten erlebbar sind. Da stellt sich für mich die Frage, warum man da nicht diese Symptome misst. Da wäre die Diskussion über Patientenrelevanz nicht gegeben. Schließt sich das ...

**Kröger:** Das ist zu offensichtlich. Wissen Sie, wenn Sie klinische Studien machen, dann wollen Sie ja neue Sachen erfahren. Und wenn Sie sehr viel dokumentieren – das müssen Sie bei klinischen Studien –, wollen Sie auch Sachen machen, die alle interessieren. Und alle werden mir beipflichten, die mit Patienten zu tun haben, dass es wichtig ist, eine Remission zu erreichen, und dass es den Leuten, die eine Remission haben, besser geht. Das muss man meines Erachtens in einer klinischen Studie nicht dokumentieren, weil es so offensichtlich ist. Man kann es machen. Aber es ist so offensichtlich, dass es in meinen Augen keinen Sinn macht, das in Studien einzubauen; es sei denn, es ist für irgendwelche, wie wir hier sitzen, administrativen Sachen. Aber das hat vom klinischen Standpunkt überhaupt keine Relevanz – überhaupt nicht. Sie sehen das sofort, wenn der Patient hereinkommt und dieselben Schmerzen hat. Da brauchen Sie gar nicht das Labor zu gucken; da wissen Sie, der hat nicht angesprochen, oder der hat angesprochen. Das ist einfach offensichtlich.

**Einsele:** Das kriegen Sie von allen Patienten eigentlich auch gesagt. Wenn ein Patient sich nach einer entsprechend intensiveren Therapie in einer länger anhaltenden guten Remission befindet, hinterher einen Rückfall bekommt, erneut behandelt wird, also noch mal mit einer Therapie behandelt wird, und Sie ihn dann fragen, wann die beste Zeit in seiner Behandlungsphase war, wird er immer sagen: die Zeit, als ich überhaupt keine Therapie

bekommen habe. Und das ist praktisch immer die Zeit nach einer Stammzelltransplantation, wenn die Patienten dann wirklich zwei, drei, vier Jahre komplett ohne Therapie sind – bei einer exzellenten Lebensqualität.

**Windeler:** Herr Heyll.

**Heyll:** Ich sehe das differenzierter. Zum Beispiel nenne ich Ihnen jetzt mal IMiDe. Die werden jetzt ja nun häufig als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation eingesetzt. Bei dem Lenalidomid wird jetzt sogar propagiert, das bis zum Rezidiv zu machen. Diese Patienten haben also eine Dauertherapie mit IMiDen, die ja selbst eine Toxizität hat. Das heißt, die haben zwar eine tolle Remission; die haben auch eine lange Remission; nur, sie haben halt die Toxizität der Therapie. Oder ich nenne mal als anderes Beispiel Patienten mit einer chronischen GVHD. Die haben ja meistens gerade eine besonders gute molekulare Remission, weil sie eben einen besonders intensiven G-V-Myeloma-Effekt, muss man in diesem Fall sagen, haben. Aber trotzdem hat ein Patient mit einer extensiven GVHD eine ganz schlechte Lebensqualität. Ich glaube, jeder, der mit allogenen Transplantierten gearbeitet hat, wird das bestätigen. Das sind also Patienten, die häufig eine sehr schlechte Lebensqualität haben. Deshalb glaube ich nicht, dass man jetzt Qualität der Remission, Dauer der Remission automatisch mit Lebensqualität gleichsetzen muss. Wie gesagt, Herr Kröger: Ich bin selbst auch dafür, dass man bei jungen Patienten das Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation frühzeitig einsetzt und versucht, die Patienten zu heilen. Ich denke nur, dass wir uns da einer objektiven Überprüfung stellen müssen. Und dazu gehört natürlich auch eine Lebensqualitätsanalyse;

(Kröger: Natürlich!)

gerade bei einer allogenen Transplantation mit einer chronischen GVHD. Das heißt, ich bin dafür, als Endpunkt – auch wenn es Ihnen selbstverständlich erscheint – schon die Symptomatik des Patienten regelmäßig durch standardisierte Fragebögen abzufragen. Ich bin auch dafür, als primären Endpunkt dann das Gesamtüberleben zu nehmen, weil das natürlich letztendlich auch das Ziel ist. Wir wollen den Patienten ja heilen. Das heißt, wir wollen, dass er ganz, ganz lange lebt. Das ist doch auch das, was die Patienten von Ihnen als Arzt erwarten. Die wollen erstens keine Probleme mit ihrer Erkrankung haben; sprich: möglichst deshalb symptomfrei sein. Die wollen eine möglichst nebenwirkungsarme Therapie haben, also auch deshalb symptomfrei sein; sprich: eine gute Lebensqualität haben. Und die wollen möglichst lange leben. Das ist zwar relativ schlicht. Aber ich denke, das ist dann auch das, was wir messen müssen.

**Kröger:** Ja, da gebe ich Ihnen völlig recht. Wenn Sie Lebensqualität messen und zwei Arme vergleichen, sagen wir, autolog mit allogenen upfront, wo Sie relativ unklare Endpunkte haben – keinen signifikanten Benefit, sage ich mal erst mal ganz grob –, dann sind zwei solche Punkte wie Qualität und Leben natürlich ganz wichtig. Da gebe ich Ihnen völlig recht. Aber hier war die Frage: Muss man Remission grundsätzlich bei jeder Remission ... Das war die Frage. Und das ist, glaube ich, wenn Sie Remission als primären Endpunkt nehmen, egal welche Studien, jetzt mal alle weggelassen ... Nur, wenn Sie Medikamentenstudien haben, wo Sie ja Toxizität

auch messen – das wurde ja hier auch gemessen –, da können Sie nur sagen: Gut, ich habe eine höhere Remission; aber die Toxizität oder therapiebedingte Mortalität ist höher. – Aber grundsätzlich – und da sollten Sie eigentlich mit uns übereinstimmen – ist eine Remissionsverbesserung bei jeder Krankheit auch erst mal mit einer Verbesserung des Überlebens verbunden.

**Windeler:** Gut. – Ich habe jetzt den Eindruck, dass der Punkt klar geworden ist, auch von unserer Seite klar geworden ist.

(Großelfinger: Ja!)

Ich sehe jetzt nicht, dass es noch Fragen gibt. Dann würde ich diesen Tagesordnungspunkt schließen. – Herr Krummrey.

**Krummrey:** Nur ganz kurz eine pragmatische Frage oder ein Vorschlag: Was spricht denn dagegen, das zumindest darzustellen? Wie Sie das gewichten, ist ja eine andere Sache. Dafür spräche, dass Sie es zum Beispiel in den Berichten zu ALL und AML auch getan haben. Herr Windeler, Sie hatten ja darum gebeten, jetzt hier nicht in Grundsatzdiskussionen zu kommen. Das Ganze scheint ja im Zusammenhang mit Ihrem erwähnten Papier zu den Surrogatparametern zu stehen. Dann möchte ich nur bemerken, dass das ja eine andauernde Diskussion ist und dass zum Beispiel – das Papier ist ja noch relativ jung – wir im G-BA in diese Diskussion sicherlich in der Tiefe nicht eingestiegen sind. Und das IQWiG-Produkt, das erarbeitet wird, hat natürlich einen eigenständigen Wert; aber es ist natürlich auch beauftragt, um eine leistungsrechtliche Entscheidung des G-BA zu ermöglichen. Und bisher – das kann ich nur aus der AG-Arbeit sagen – war uns das ja schon wichtig als einer der Punkte – Remission, Rezidivfreiheit als Anhaltspunkt. Die Problematik ist, glaube ich, sehr deutlich geworden. Aber wir würden es sehr begrüßen, wenn Sie es zumindest darstellen würden. Wie Sie es dann in Ihrer Diskussion gewichten oder in Ihr Gesamtfazit einfließen lassen, das ist Ihnen natürlich unbenommen. Aber wir würden es eben sehr begrüßen.

**Windeler:** Gut. Das habe ich jetzt auch aus den Sachverständigenäußerungen beinahe durchgehend so verstanden. Insofern noch mal meine Rückmeldung: Für mich und für die Kollegen links und rechts scheint die Sachlage erst mal geklärt zu sein. Es scheinen also auch Ihre Erläuterungen klar zu sein.

Dann würde ich vorschlagen, dass wir diesen Punkt, der ja genau dieser Klärung diene – und sicherlich auch der Positionierung diene –, nach meiner Auffassung, wenn es nicht noch weitere Wortmeldungen gibt, verlassen können und zum nächsten Tagesordnungspunkt kommen, nämlich zu:

#### **4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Einbeziehung von Studien ohne Vergleichsgruppe in die Nutzenbewertung bei therapierefraktären Patienten bei einer chronischen bzw. schwer heilbaren Erkrankung**

**Herrmann-Frank:** Dieser Tagesordnungspunkt geht auf eine Anmerkung in der Stellungnahme von Prof. Einsele zurück, dass insbesondere in der rezidierten, refraktären Situation auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt werden sollten. Nun haben wir das in der Tat auch schon in gewisser Weise im Berichtsplan festgelegt, indem wir dort sagen – ich zitiere einmal –, dass wir solche Studien einbeziehen, wenn sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben, dass man durch die Prüfinerventionen dramatische – das heißt sehr große – Effekte erwarten kann. Nun haben wir diese Studien einfach bei der Erarbeitung nicht gesehen. Und das wäre zunächst ein Teil meiner Frage. Können Sie uns nicht vergleichende Studien nennen, die sehr große Effekte zeigen? Ich gebe zu, dass der Begriff „sehr groß“ jetzt nicht sehr scharf gefasst ist. Und wogegen würden Sie diese großen Effekte vergleichen? Gegen eine Erhaltungstherapie? Ich gehe mal davon aus, dass von einem bestimmten Stadium an nicht mehr auf eine Therapie verzichtet wird.

**Einsele:** Darf ich zunächst noch mal nachfragen, was Sie jetzt wirklich unter sehr großen Effekten einstufen? Wir kennen ja die Situation bei den akuten Leukämien, wo wir ganz klar wissen: Ein Patient mit einer AML oder ALL, der nicht auf eine Therapie anspricht, hat im Prinzip eine extrem kurze Überlebenschance, also sicher überhaupt keine Chance auf Heilung. Und wir wissen aus verschiedenen Studien, dass es für diese Patienten durch die allogene Stammzelltransplantation zu einem gewissen Prozentsatz auch die Chance eines langfristigen Überlebens gibt. So ähnlich stellt sich die Situation ganz sicher auch für das Myelom dar.

Wenn Sie an solchen Studien Interesse haben, dann kann ich mich gerne noch mal darum bemühen und Ihnen dann eine entsprechende Literatur zuspielen.

**Herrmann-Frank:** Wir haben in unserem Leukämiebericht ja auch solche einarmigen Studien bei therapierefraktären Patienten einbezogen. Dort hatten wir aber letztendlich einen Verlauf, dass die Überlebenschance dieser Patienten in dieser Situation eben relativ kurz war. Das heißt, wir hatten mehr oder weniger aus der Literatur gewissermaßen einen Referenzstandard. Das stellt sich jetzt natürlich bei einer Erkrankung, die eine stark chronische Komponente hat, schwieriger dar. Und das ist eigentlich das Problem, das wir haben – auch in dem Zusammenhang. Das wäre eigentlich der zweite Teil meiner Frage: Was bezeichnen Sie als therapierefraktär? Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme: in der rezidierten, refraktären Situation. Ich gehe jetzt mal davon aus, dass ein Patient nicht automatisch nach dem ersten Rezidiv als therapierefraktär bezeichnet wird. Das heißt: Wo ist da wirklich die Abgrenzung?

**Einsele:** Man hat sich bei dem letzten amerikanischen Hämatologiekongress mal zusammengesetzt und versucht, eine Gruppe von Patienten zu definieren, die eine extrem ungünstige Prognose haben – sogenannte Ultra-High-Risk-Patienten. Da gehen verschiedene Parameter mit ein. Eine Plasmazell-Leukämie ist zum Beispiel ein solches Kriterium. Wir

wissen, dass Patienten mit extramedullärer Manifestation, vor allem wenn sie unter einer Therapie mit neuen Substanzen auftritt, eine extrem ungünstige Prognose haben. Wir wissen, dass Patienten, die auf Velcade und Revlimid im Rahmen einer Induktionstherapie nicht ansprechen, eine extrem ungünstige Prognose haben. Es gibt Patienten, die nach einer autologen Transplantation nicht mal eine partielle Remission erreichen. Das sind Patienten, deren Überlebenszeit sich sicher in Monaten bemisst. Diese Patienten würde ich in diese Gruppe von Patienten einordnen wollen. Und man hat sich auf dem letzten amerikanischen Hämatologiekongress mal zusammengesetzt. Ich gehe davon aus, dass es sich etwa um 10 bis 15 % – mindestens – der Myelompatienten handelt, die diese Kriterien erfüllen.

**Herrmann-Frank:** Gibt es dazu ein entsprechendes schriftliches Statement vonseiten ...

**Einsele:** Da müsste beim letzten ASH-Meeting auch von Avet-Loiseau eine Zusammenfassung erstellt worden sein. Ich denke, da wird auch demnächst eine entsprechende Nachfolgepublikation kommen.

**Windeler:** Herr Großelfinger.

**Großelfinger:** Sie haben ja angeboten, dass Sie uns unter Umständen noch solche einarmigen Studien nennen würden.

(Einsele: Ja!)

Ich glaube, es ist schon sinnvoll oder hilfreich zur Orientierung zu sagen, von welchen Effektgrößen wir da reden. Da gibt es schon zumindest Orientierungen, auch wenn man das jetzt vielleicht nicht immer aufs Komma genau festlegen kann. Ich möchte nur beispielsweise an eine Arbeit von Glasziou erinnern, der für solche Situationen ein Risikoverhältnis von um die 10 vorschlägt, um Effekte in einer Größenordnung zu bewerten, bei denen man davon ausgehen kann, dass man auch dann, wenn man keine Vergleichsgruppe hat, einigermaßen sicher sein, dass sie nicht durch Verzerrung entstanden sind. Nur dass jetzt nicht eine Studie genannt wird, wo man dann das Gefühl hat, da gebe es eine Erhöhung um 2 oder irgendetwas! Das wäre, glaube ich, nicht zielführend.

**Kröger:** Darf ich noch mal grundsätzlich etwas sagen, was aber jetzt fürs Verständnis für Nichtmediziner wichtig ist? Das ist jetzt etwas ganz Praktisches; aber es ist wichtig für die Interpretation, glaube ich. Patienten mit Multiplem Myelom, wenn sie heute diagnostiziert werden, leben im Schnitt, ich sage mal, sechs, sieben Jahre. Das ist so das mediane Überleben. Es gibt welche, die kürzer leben; es leben auch welche länger. Aber das ist so das mediane Überleben. Das heißt, alle Patienten heute, die unter 70 Jahre alt sind, werden irgendwann an ihrer Krankheit versterben. In diesen sechs, sieben Jahren bekommen die Patienten in der Regel, wie schon kurz ausgeführt, eine Menge Therapien. Die Therapien sind im Prinzip wirksam, ja. Auch die autologe Transplantation ist wirksam. Medikamente sind wirksam. Aber sie sind nicht kurabel. Es hält also nur für eine gewisse Zeit. Das heißt, die Mediziner, die sich mit dieser Erkrankung beschäftigen, müssen natürlich ... Und es ist ganz normal, dass man sagt: Was steht mir an effektiven Möglichkeiten zur Verfügung, diesen



Patienten zu behandeln? Die eigentliche Kunst ist dann die Sequenz; denn bis auf die wenigen Patienten, die durch eine allogene Transplantation geheilt werden – es ist auch bei der allogenen eher die Minderheit, die geheilt wird –, durchlaufen ja alle praktisch die Sequenzen; es sei denn, sie versterben vorher an irgendwelchen Komplikationen. Das heißt, dass jeder Patient im Laufe seines verbleibenden Lebens, das er hat, das relativ kurz ist, eigentlich alle zur Verfügung stehenden Medikamente bekommt; es sei denn, er verstirbt an den Folgen dieser Therapie. Das heißt: Vielleicht ist der Ansatz falsch. Aber ich glaube, wenn wir reden ... Und auch die Wertigkeit zum Beispiel der allogenen Transplantation steht eigentlich außer Frage, weil es ja eine effektive Methode ist. Deshalb bestehe ich so darauf. Es ist eine effektive Methode. Die Frage ist nur: Wann setzt man sie optimal ein und bei wem? Die Frage ist nicht, ob ja oder nein, sondern für mich als Kliniker oder Wissenschaftler ist die Frage eigentlich nur, wann und bei wem.

**Windeler:** Herr Heyll.

**Heyll:** Ich bin prinzipiell auch dafür, gerade bei Patienten mit einer schlechten Prognose solche nicht vergleichenden Studien darzustellen. Ich denke, es ist wichtig, dass man sich im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Überleben einfach mal anguckt: Wie ist zum Beispiel allogene Transplantation mit Geschwisterspendern, mit nicht verwandten Spendern usw.? Nur, da halte ich eben auch das für wichtig, was Herr Kröger sagte: dass man sich dann anguckt: Welche Patienten profitieren denn möglicherweise davon? Und Herr Kollege Kröger hat ja selbst die wahrscheinlich aktuellste und größte Studie von Patienten veröffentlicht, die hier in Deutschland mit allogener Fremdspondertransplantation behandelt wurden. Da zeigten Sie eben zwei sehr wichtige Prognosefaktoren. Als Erstes haben Sie die HLA-Übereinstimmung als signifikanten Prognosefaktor identifiziert und als Zweites auch den Remissionsstatus. Das spricht ja eher zum Beispiel nicht dafür, beispielsweise Patienten, die nicht in Remission kommen, wie Herr Einsele das eben sagte, dann allogene zu transplantieren, weil die mutmaßlich eben gerade diejenigen sind, die nicht von der allogenen Stammzelltransplantation profitieren. Deshalb halte ich eine sehr differenzierte Darstellung – erstens, was kann man überhaupt mit einer allogenen Transplantation erreichen, und welche Prognoseparameter sind das? – für sinnvoll. Ich denke auch, man könnte gucken – da gibt es ja auch Registeranalysen –: Kann man mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern vergleichbare Ergebnisse erreichen wie mit HLA-identischen Geschwisterspendern? Da gibt es ja auch Registeranalysen, die das verglichen haben und bewerten.

**Einsele:** Ich kann vielleicht sogar auf eine laufende Studie der DSMM verweisen, wo wir im Augenblick sogar auch allogene Transplantationen von verwandten und unverwandten Spendern miteinander vergleichen.

**Windeler:** Darf ich jetzt aber bitte noch mal an den Tagesordnungspunkt erinnern? Wir reden jetzt ja nun nicht allgemein über Möglichkeiten von Studien, sondern wir reden im Moment sehr zentriert über Studien ohne Vergleichsgruppe. Da hat Frau Herrmann-Frank die Frage gestellt, wie denn die Definition der hierfür möglicherweise heranzuziehenden Patientenpopulation ist. Von Ihnen habe ich jetzt gehört, dass es im Moment gerade aktuell

besprochene Kriterien gibt, um den Begriff „therapierefraktär“ zu füllen. Ich kann auch nachvollziehen, was Sie beschrieben haben. Jetzt habe ich aber nicht genau verstanden: Stimmt Herr Heyll diesen Kriterien jetzt zu? Hält er eine solche Definition von „therapierefraktär“ für haltbar, was dann ja eine Ausgangsposition für das weitere Vorgehen wäre, oder nicht? Diesen Punkt müssten wir noch mal zu sortieren versuchen, glaube ich.

**Heyll:** Ich meine, zumindest die Daten von Herrn Kröger – er kann das ja gerne selbst mal kommentieren – sprechen ja dafür, dass gerade die Patienten von einer allogenen Transplantation profitieren, die eine gute komplette Remission haben.

(Kröger: Nach Transplantation, ja! – Einsele: Also nicht vor, sondern nach Transplantation!)

**Windeler:** Das würde aber mit dem Begriff „therapierefraktär“ nun gar nicht kompatibel sein.

**Einsele:** Vorsicht! Herr Kröger hat in seiner Studie ... Erzählen Sie es lieber noch mal selber.

**Kröger:** Es gibt zwei Sachen. Erst einmal ist es extrem schwierig, in Deutschland überhaupt solche Studien zu machen, weil es keine Industrie gibt, die die Studien fördert. Das ist Zelltherapie. Das heißt, Sie müssen wissen, wenn Sie überhaupt so etwas machen wollen, wie schwierig das ist. Es gibt keine Industrie, die dahintersteckt. Die hat nur Interesse, wenn auch Medikamente dabei sind. Das sind sie in der Regel nicht. Man kann versuchen, dass man die einbaut. Aber das ist nicht Sinn der Studie.

Und dann ist es sowieso schwierig, weil die Patienten jetzt auch nicht so mannigfaltig sind. Wir haben deshalb im Rahmen der EBMT – das ist die europäische Gruppe – versucht, in einer Phase-II-Studie – das war eine Phase-II-Studie mit gerade mal 49 Patienten, glaube ich – in Bezug auf die Fremdspondertransplantation bei rezidierten Patienten – also die viel vorbehandelten sind alle nach einer autologen Transplantation rezidierten – zu gucken, was die Fremdspondertransplantation da bringt. Für so eine Studie sind, streng genommen, die Einschlusskriterien relativ offen. Das heißt, das ist ja: Wer kommt so? Das Alter war zwar beschränkt – auf 60, glaube ich, oder 65.

(Einsele: 65!)

– Ich weiß es auch nicht mehr so genau. – Wir konnten eben zeigen, dass es einen kleinen Prozentsatz mit diesen molekularen Remissionen gibt – ungefähr 20 %; mehr sind es nicht –, die aber immerhin nach fünf, sechs Jahren noch krankheitsfrei am Überleben sind. Hauptgrund ist therapiebedingte Mortalität, wie das so ist. Das waren etwa 20, 25 %. Und es war eben höher bei Patienten, die mismatched-transplantiert waren – also ein Fremdsponder, der nicht voll gepasst hat. Das zeigt aber, in welcher klinischen Not Sie da sind, dass Sie so etwas dann auch akzeptieren. Aber wenn Sie die voll gematchten vergleichen, also die voll gemachten Fremdsponder und die Familiensponder, dann waren die Ergebnisse gleich, Herr Heyll. Die waren also identisch. Das ist aber eine kleine Studie mit 50 Patienten. Da können Sie auch nicht so viel machen. Das heißt, Sie müssten eigentlich noch viel mehr Daten bekommen und striktere Einschlusskriterien, strengere Remissionskriterien haben. Wenn Sie die Remissionskriterien in den Publikationen betrachten, sehen Sie: Die sind auch nicht

immer einheitlich. Da gibt es ganz unterschiedliche: EBMT-Kriterien, Nicht-EBMT, very good partial. Das gibt es bei anderen nicht. Das ist eigentlich alles im Fluss. Weil die komplette Remission beim Multiplen Myelom bis vor wenigen Jahren so eine Ausnahme war, hat sich auch keiner so richtig dafür interessiert. Es kommt erst jetzt durch die ganzen Consensus-Konferenzen, dass man versucht, das zu standardisieren.

**Windeler:** Noch mal, auch wenn ich da vielleicht beharrlich wirke – das bin ich auch, weil das ja dazu dient, dass wir versuchen, die Fragen zu klären –: In den Stellungnahmen stand – das ist jetzt im Moment das Zentrum unserer Unsicherheit –, dass wir in bestimmten Situationen Studien ohne Vergleichsgruppe betrachten könnten oder sollten. Die bestimmten Situationen sind formuliert worden, charakterisiert durch therapierefraktäre Patienten. Und unsere Frage, die aber auch schon tendenziell beantwortet ist, bezieht sich darauf, dass man natürlich bei Studien ohne Vergleichsgruppe einen Maßstab braucht, inwieweit das jetzt eine Verbesserung ist. Jetzt haben Sie gesagt, die Prognose solcher therapierefraktären Patienten bemisst sich in Monaten. Da hat man einen Maßstab und kann gucken, ob das in diesen Studien ohne Vergleichsgruppe deutlich besser ist. Jetzt geht aber noch mal mein Beharren darauf, therapierefraktäre Patienten, für die dann eine solche schlechte Prognose besteht, suffizient zu beschreiben, damit wir sie in Studien identifizieren können und sagen können: Aha, für diese Patienten macht es Sinn, vielleicht auf Studien ohne Vergleichsgruppe zu gucken. – Jetzt habe ich aber noch keine befriedigende Rückmeldung – mich persönlich befriedigende Rückmeldung vielleicht; insofern habe ich es vielleicht nur nicht verstanden – gehört, was man jetzt konsensual oder meinetwegen auch jetzt ad hoc unter therapierefraktären Patienten verstehen soll; denn ohne eine solche Definition können wir uns auf die Suche und Bewertung solcher Studien nicht begeben.

**Kröger:** Es gibt diese Definitionen, was es heißt. Die sind auch festgelegt. Neuerdings gibt es von der International Myeloma Working Group eine Aussage, was therapierefraktär ist. Man muss allerdings sagen: Wenn Sie in die Literatur gucken, wird das schwierig sein, weil es eben in den letzten fünf, sechs Jahren neue Medikamente gibt und im Prinzip jedes neue Medikament ja dann wieder auf den Prüfstand gestellt wird. Das heißt, was vor zehn Jahren therapierefraktär war, würde man heute nicht mehr sagen, weil es ja neue Medikamente gibt, die da zum Teil noch wieder wirken. Das heißt, man muss die Therapierefraktärität auf etwas bestimmen. Man muss es also zum Beispiel auf autologe Transplantationen festlegen – refraktär auf autologe Transplantation oder refraktär auf Lenalidomit oder refraktär auf Bortezomib. Oder man muss es einzugrenzen versuchen, was sicher schwierig sein wird, weil die Flut an Daten mit den neuen Medikamenten drastisch zunimmt.

**Einsele:** Es kommt noch ein anderes Problem dazu. Letztendlich ist es natürlich ganz begrenzt. Wir behandeln mit dem Multiplen Myelom per se schon eine seltene Erkrankung. Und wenn wir solche Patienten anschauen, dann wird es natürlich noch ein viel kleineres Kollektiv. Das macht es dann natürlich noch viel schwieriger, sozusagen auch größere Fallserien von diesen Patienten zu finden. Aber ich glaube, wenn man das, was Herr Kröger gerade auch noch mal angesprochen hat, und vielleicht auch das, was Herr Heyll angesprochen hat ... Ich glaube, man muss ein Kollektiv anschauen, das etwas heterogen ist.

Man muss zum einen ein Kollektiv anschauen, von dem wir wissen, dass es primär schon ohne Behandlung einfach mit einer sehr, sehr schlechten Prognose assoziiert ist. Das sind Patienten mit 17p-Deletion, das sind Patienten mit Plasmazell-Leukämie, und das sind Patienten mit einer hohen LDH, die per se mit allen Therapieverfahren, die wir derzeit zur Verfügung haben – vielleicht außer der allogenen Stammzelltransplantation –, eine extrem kurze Lebenserwartung haben. Für diese Patienten, die natürlich auch absolut eine Minorität darstellen, muss man sich dann ganz sicher mal Fallserien zur allogenen Stammzelltransplantation anschauen, um daraus irgendwelche Informationen zu gewinnen. – Ich glaube, das war der Punkt, den auch Herr Heyll letztendlich aufgegriffen hat.

Das Zweite sind Patienten, die auf die neuen Substanzen überhaupt nicht ansprechen, die also auf Velcade, Revlimid nicht ansprechen oder nach einer autologen Stammzelltransplantation weniger als eine partielle Remission erreichen. Auch das sind Patienten, die einen extrem schlechten Verlauf haben. Da gibt es schöne Daten, zum Beispiel von der Rosinol-Gruppe – die hatten Sie auch in Ihrer Literatur mit aufgeführt –, dass diese Patienten auch durch eine zweite Transplantation, auch durch neue Substanzen sicher nur ein sehr, sehr kurzes Überleben haben. Ich glaube also, man kann solche Patienten finden; aber es sind sehr wenige Patienten, und es ist letztendlich wieder eine heterogene Gruppe.

**Windeler:** Gut. – Frau Herrmann-Frank.

**Herrmann-Frank:** Ich habe dann nur noch eine Nachfrage. Sind solche Patienten schon mal in Studien mit den neuen Medikamenten eingeschlossen worden? Denn das ist genau das, was Herr Windeler auch formuliert hat. Was ist heute praktisch therapierefraktär?

**Einsele:** Vielleicht darf ich dazu etwas sagen. Es gibt von der IFM, der französischen Studiengruppe, die ja weltweit mit die meisten Patienten behandelt hat, eine sehr schöne Analyse, wo man speziell die Patienten mit der 17p-Deletion angeschaut hat, die vom Velcade überhaupt nicht profitieren. Die Überlebenskurven sind also genau identisch, ob die Patienten Velcade oder nicht Velcade bekommen haben. Das Gleiche gilt für das Revlimid auch. Das ist also eine ganz klar definierte Gruppe, die von den neuen Substanzen überhaupt nicht profitiert.

(Kröger: Gut; das sind aber unter 10 %!)

– Das habe ich ja gesagt. Es sind wenige Prozent.

**Windeler:** Herr Großelfinger.

**Großelfinger:** Zum Verständnis noch eine letzte Nachfrage: Ich habe jetzt gelernt, dass es eben möglicherweise wohl eine Definition für Hochrisikogruppen gibt, für Therapierefraktarität. Können Sie uns auch solche Fallserien benennen, wo wir dann auch entsprechend große Effekte sehen? Können Sie uns da etwas zukommen lassen?

**Einsele:** Ich fürchte, man wird da in verschiedene Publikationen einsteigen müssen, die Fallserien haben, und wird von diesen Fallserien dann wieder nur einen Teil der Patienten

heranziehen können, weil das natürlich häufig dann ... Herr Kröger hat es ja angesprochen. Er hat mit eine der größten Fallserien publiziert, mit 49 Patienten. Da sind sicher Patienten mit 17p mit dabei; da sind mit t(4;14) translozierte mit dabei; da sind wahrscheinlich refraktäre Patienten mit dabei. Aber wenn Sie so eine kleine Subgruppe anschauen, dann sind es wieder nur ein paar wenige Patienten unter diesen 49, die diesen Kriterien Genüge tun.

**Großelfinger:** Direkt dazu: Es ist ja so, dass wir im Rahmen der Berichtsmethodik jetzt nicht systematisch nach Fallserien recherchiert haben. Insofern sind wir schon darauf angewiesen, dass Sie uns Hinweise geben, wo wir da konkret gucken sollen.

**Einsele:** Das können wir zwei mal ein bisschen machen, Herr Kröger, nicht wahr? Da suchen wir mal ein paar.

**Windeler:** Frau Dippmann.

**Dippmann:** Ich wollte zu Herrn Einsele noch sagen: Würden Sie sagen, die Entwicklung in der Zukunft geht hin zu einer doch stark individualisierten Therapie, dass man also immer wird schauen müssen, ist es High-Risk oder nicht, und dann letztlich tatsächlich den einzelnen Patienten angucken wird und genau auf ihn maßgeschneidert dann auch die Therapie anwenden wird? Die Entwicklung geht schon dahin?

**Einsele:** Die ist absolut zu sehen, ja.

**Kröger:** Das, was wir jetzt besprechen, ist ja im Prinzip schon ein alter Hut. Die jetzige Entwicklung ist eher – das glaube ich schon; deshalb komme ich auf die komplette Remission –, dass man versucht, eine gute Remission zu kriegen, und da aber verschiedene Möglichkeiten anwendet. Man sagt also nicht mehr „ich mache jetzt nur das“ oder „ich mache nur das“, sondern versucht, alles zu kombinieren und dann, wenn es nicht wirksam ist, das nicht ewig weiterzugehen, sondern rechtzeitig umzuschwenken, um dieses zu erreichen. Das heißt, man ist jetzt eher bemüht, die verschiedenen Optionen, die man hat, zu verbinden, um eine möglichst tiefe Remission und Heilung zu kriegen.

**Einsele:** Das ist ja genau das, was vorher gesagt wurde – die Realisierung der Therapie.

**Heyll:** Ich habe jetzt noch mal nachgeguckt. Es war tatsächlich so, dass ich das verwechselt habe. Das war Tag 100 danach. Sie hatten in Ihrer Serie hier eine kleine Patientengruppe, die progredient war, also die nicht angesprochen hatte. Aber Sie haben das dann nicht einzeln ausgewertet.

(Kröger: Ja!)

Es gibt aber Daten von Crawley – die kennen Sie auch – im EBMT-Register, die zeigen, dass auch das Ansprechen vor Therapie ein signifikanter Prognoseparameter ist. Und das, was wir in der Versorgung sehen, ist ja nicht das, was Herr Einsele sagt – dass man beim jungen Patienten ganz früh hingehet und sagt: Der hat eine zytogenetisch ungünstige Konstellation; den bringen wir früh zur Transplantation –, sondern das Typische ist, dass diese refraktären

Patienten ganz umfangreich vorbehandelt sind. Ich meine, die Literatur ist ja eigentlich einig, dass zu diesem späten Zeitpunkt eine allogene Transplantation gar nichts mehr bringt und dass dann im Grunde, wenn überhaupt, der Zeitpunkt für die allogene Transplantation verpasst ist. Deshalb glaube ich, wenn wir uns therapierefraktäre Patienten angucken, werden wir ganz überwiegend nur Fälle sehen, die umfangreich vorbehandelt sind und die dann auch nicht von einer allogenen Transplantation profitieren. Das ist eine andere Situation als die, die Herr Einsele jetzt beschrieben hat.

**Kröger:** Die Frage ist: Was verstehen Sie unter „profitieren“? Das ist immer so ein Ausdruck. Damit kann ich gar nichts anfangen. Also gute Prognose, schlechte Prognose?

**Heyll:** Die eine nicht längere Überlebenszeit haben als bei einer normalen Rezidivtherapie oder was auch immer angefallen wäre.

**Kröger:** Ja, gut. Aber wenn Sie sagen „refraktär, und die haben alles durch“, heißt das, dass die Patienten normalerweise nach zwei, drei Monaten tot sind. Und wenn Sie dann, ich sage mal ganz provokant, mit einer Therapie X ein Überleben von einem Jahr erreichen, dann ist es natürlich für einen 30-Jährigen schlecht; aber in der Vergleichsgruppe gesehen ist es wieder gut. Es ist also immer noch ...

**Heyll:** Herr Kröger, machen Sie eine allogene Transplantation, um ein Überleben von einem Jahr zu erreichen? Deshalb transplantieren Sie doch nicht allogenen.

**Kröger:** Nein, das ist das, was im Median am Schluss herauskommt. Das Problem bei der allogenen ... Ich kann es immer nur sagen. Es ist schwierig. Es ist auch für die Entscheidung schwierig. Wir haben die Mortalität. Es rezidivieren viele. Aber es gibt welche, die davon langzeitprofitieren. Wenn ich vorher weiß, der ist es und der ist es nicht, dann kann ich natürlich sagen, den nehme ich, und den mache ich nicht. So einfach ist es nicht, auch wenn Sie die Patienten angucken. Deshalb sage ich, das Erreichen der kompletten Remission nach Transplantation ist wichtig. Wir haben auch vorher als Variable geguckt, und vorher ist es eigentlich egal, ob sie noch auf die Salvage-Therapie sensitiv waren oder ob sie refraktär waren. Leider kann man im Moment aus den Daten und kann ich Ihnen aus der persönlichen Erfahrung vorher nicht unbedingt sagen, dieser Patient gehört zu den 20, 25 %, die davon wirklich über viele Jahre profitieren, und dieser nicht. Das kann ich nicht.

**Heyll:** Genau. Das ist das Problem. Deshalb wäre es meines Erachtens eben sinnvoll, das in klinischen Studien weiter zu evaluieren, bis wir wissen, was die Patienten sind, die speziell von der allogenen Transplantation profitieren, und diese Patienten dann eben auch in der Routineversorgung damit zu versorgen. Deshalb finde ich auch Ihre Studie sehr gut, weil Sie sich ja auch darum bemühen. Das war ja auch Ihr Statement, das Sie abgegeben haben.

**Kröger:** Wir bemühen uns immer, und wir sollen es auch weiter machen. Aber ich kann aus der Situation, wenn Sie Einschlusskriterien haben ... Sie werden immer Patienten haben, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen. Deshalb! Wir versuchen ja schon, eine patientenfreundliche Therapie zu machen und Patienten auch Möglichkeiten anzubieten, die

Therapie zu bekommen, die sie ... Wenn die Studie sehr strikt ist, wenn sie die nicht bekommen können, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllen, dann entgeht ihnen ja zumindest eine potenzielle Chance von 20 %, sage ich mal. Es wird bei so einer heterogenen und relativ kleinen Patientenpopulation immer Patienten geben, bei denen Sie als Arzt, der sich mit dieser Krankheit beschäftigt, denken, dass das eine gute Option für den Patienten wäre, auch wenn es in dem Moment keine laufende Studie gibt oder keine Studie, an der man sich beteiligen kann. Das gibt es. Das ist so. Und ich würde mich dagegen verwahren zu sagen, bloß weil es keine Studie gibt, kann dieser Patient nicht diese effektive Therapie bekommen.

**Windeler:** Gut. – Ich würde jetzt bitten, dass wir wieder auf die Tagesordnung zurückkommen. Nach meinem Eindruck können wir den Tagesordnungspunkt 2 jetzt mit den beiden Ergebnissen abschließen, dass es erstens eine verwendbare Definition von Therapierefraktarität gibt

(Einsele: Und Ultrahochrisikopatienten!)

– und Ultrahoch; das haben Sie beschrieben, genau – und dass Sie zweitens bitte noch mal gucken, ob Sie uns Fallserien nennen können, die für diese Gruppe – und nach den Beschreibungen, die Sie gerade gemacht haben, scheint mir das dann auch quantifizierbar zu sein – einen deutlichen, also über Bias-Risiken hinausgehenden deutlichen Effekt zeigen. Das ist so ein bisschen das Ergebnis, das ich jetzt aus TOP 2 mitnehme. – Gut. Dann würde ich den TOP 2 verlassen und zum nächsten Tagesordnungspunkt kommen:

#### **4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Interpretation der Überlebenszeitanalysen unter dem Aspekt des kurativen Potenzials einer Intervention**

Herr Großelfinger.

**Großelfinger:** Ganz kurz zum Hintergrund für diese Fragestellung: Es hat sich ja gezeigt, dass sowohl heute in der Diskussion, die bisher stattgefunden hat, als auch in den Stellungnahmen im Zusammenhang mit der allogenen Stammzelltransplantation immer wieder von kurativem Potenzial die Rede ist. Insbesondere wird das kurative Potenzial beispielsweise auch im Zusammenhang mit den optisch imponierenden Plateaubildungen in Kaplan-Meier-Kurven gesehen. Wir haben ja im Verlauf der Projektarbeit viele Überlebenszeitanalysen ausgewertet. Das Problem, das sich uns darstellt, ist, dass die Plateaubildungen, die wir in dem Zusammenhang sehen, zumindest in den Studien, die wir in den Bericht eingeschlossen haben, immer in dem Zusammenhang stehen, dass wir bei der allogenen Stammzelltransplantation eine sehr frühe und hohe Mortalität sehen, also erst mal eine Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit, was ja ein Stück weit eine Plateaubildung in der Folge provozieren mag. Und man sieht, wenn man sich diese optisch imponierenden Plateaubildungen im Verlaufe anguckt, wenn überhaupt, dann selten auch mal, dass sie sich sozusagen mit der Kontrollgruppe schneiden, allerdings dann erst am äußersten rechten Rand der Kaplan-Meier-Kurven, die natürlich, wenn man sich beispielsweise Konfidenzbänder dazudenkt, in einem sehr unsicheren Bereich liegen, wo dann gar nicht mehr so klar ist, ob

das wirklich Überkreuzungen sind oder was immer das zu bedeuten hat. Daraus formuliere ich jetzt die Frage an Sie: Worauf basieren Sie denn diese Zuversicht, dass sich aus diesen von mir beschriebenen Plateaubildungen wirklich das kurative Potenzial hier ableiten lässt?

**Kröger:** Meines Erachtens ist Kaplan-Meier statistisch nicht die richtige Methode. Ich bin jetzt kein Statistiker. Aber es ist nicht die richtige Methode; denn Kaplan-Meier ist eine projizierte „estimated“ Überlebenszeit. Es müsste meines Erachtens, weil die Kurven sich schneiden ... Die therapiebedingte Mortalität geht erst hoch. Dann macht die Kurve ... Ich sage es mal vorsichtig; ich will jetzt nicht auf Plateau fixieren; aber die Kurve kreuzt. Und ungefähr nach drei, vier Jahren kreuzen die Kurven. Das heißt, die autologe geht weiter nach unten. Und wenn bei Kaplan-Meier Kurven kreuzen, dann können Sie die p-Werte gar nicht mehr verwerten, zumal Sie nachher bei Ihrer Überlebenszeit auch, was bei den meisten Studien nicht ist, dieses „at risk“ gar nicht berücksichtigen. Nach hinten, wenn die Plateaukurve kommt, sind das ja so wenig Patienten, dass Sie mit Ihren Aussagen meines Erachtens statistisch auch gar nicht mehr korrekt sind. Und Sie haben es in Ihrer Analyse gemacht. Nicht in dieser Studie, aber bei der autologen von Cavo haben Sie zum Beispiel gar nicht erwähnt, wie viele denn ad sieben Jahre noch „at risk“ sind. Sie haben nur gesagt, es sei statistisch signifikant besser. Dazu kommen wir aber nachher, wenn wir auch doppel-autolog betrachten. Aber für mich ist das statistisch schwierig. Und wir machen in der EBMT diese Auto-Allo-Studie – das ist genau dieselbe; die ist hier noch gar nicht dabei –, wo sich auch die Kurven schneiden und wo das Überleben für Auto-Allo besser ist als für Auto-Auto. Aber Sie glauben nicht, wie in dieser statistischen Runde diskutiert wird, wie man das richtig interpretiert. Da sind dann Fine-Gray-Methoden oder kommen ganz andere statistische Sachen zum Ausdruck als Kaplan-Meier. Deshalb noch mal: Kaplan-Meier ist für mich in diesen Sachen nicht das Optimale, sondern wir müssen definieren, zu welchem Zeitpunkt. Und wenn ich sage, nach einem Jahr, dann ist klar, dass die Allo schlechter ist, weil die therapiebedingte Mortalität so hoch ist. Aber wenn ich dann sage, dann nehme ich mal nach sieben Jahren oder so, ist es genau andersherum. Nur haben die meisten Studien – das liegt auch daran, dass die schnell publizieren – gar nicht so einen langen Follow-up. Aber wenn ich gucke, welche von meinen Patienten nach zehn, zwölf Jahren noch leben, kann ich aus eigener Erfahrung sagen: Es sind eigentlich nur die, die Allo gekriegt haben.

**Windeler:** Herr Skipka.

**Skipka:** Herr Kröger, ich muss Sie da ein bisschen korrigieren. Aber vielleicht meinen Sie das auch gar nicht so. Sie haben jetzt mehrmals gesagt – auch schon unter TOP 1 –, dass Kaplan-Meier-Analysen nicht adäquat seien, weil sich die Kurven kreuzen. Erst mal ist Kaplan-Meier ja nur die Berechnung überhaupt zur Darstellung der Kurven. Kaplan-Meier ist also erst mal geeignet, um überhaupt die Überlebenskurven sich anzusehen und festzustellen, dass sie sich kreuzen. Meine Frage an Sie ist jetzt: Meinen Sie eigentlich eher eine sogenannte Cox-Regression, wo man von proportionalen Hazards ausgeht, und, was bei kreuzenden Kurven offensichtlich nicht erfüllt ist, dass dann eine Cox-Regression nicht adäquat ist? Meinten Sie das? Oder zielten Sie auf den Log-rank-Test ab?



**Kröger:** Auf den, ja.

**Skipka:** Okay. Der Log-rank-Test liefert natürlich erst mal ein richtiges Ergebnis, ob die Kurven sich kreuzen oder nicht. Das ist ein nicht parametrisches Verfahren. Es setzt nicht voraus, wie die Cox-Regression beispielsweise, dass man nicht kreuzende Kurven hat, salopp gesagt. Die Frage – und da würde ich Ihnen dann wieder zustimmen – ist natürlich: Wie interpretiere ich ein signifikantes Ergebnis aus einem Log-rank-Test, wenn die Kurven sich kreuzen? Also, ich habe hier offensichtlich keine monotone Richtung.

**Windeler:** Darf ich noch mal auf die Frage zurückkommen? Die eine Frage ist ja die, dass man jetzt über die Interpretierbarkeit von Überlebenskurven und entsprechenden Tests und Effektschätzern diskutiert. Die andere Frage, die aber hier konkret formuliert ist, ist, ob man aus einer rechnerisch-optischen Plateaubildung auf ein kuratives Potenzial schließen kann und welche ergänzenden zusätzlichen Gründe es da möglicherweise geben kann. Herr Großelfinger hat darauf hingewiesen, dass die „Schwänze“ der Überlebenskurven, unabhängig von Kreuzung oder nicht, einfach beliebig unsicher sind und insofern schwer zu interpretieren. Insofern ist die Frage noch mal nach diesem Aspekt des kurativen Potenzials: Was, hat Herr Großelfinger formuliert, berechtigt Sie, was berechtigt jemanden, was führt jemanden dazu, diese Plateaubildungen mit welchen Argumenten zusätzlich als kuratives Potenzial zu verstehen?

**Einsele:** Ich glaube, ein wichtiges Argument ist auch noch mal – das haben wir vorher beim Punkt 1 schon sehr intensiv diskutiert – die Qualität der Remission. Herr Kröger hat es ja auch schon mal anklingen lassen. Es gibt nach allogener Stammzelltransplantation doch eine Reihe von Patienten, die auch wirklich mit einem höheren Prozentsatz erfasst werden können, wo wir auch molekulare Remissionen erfassen. Und diese molekularen Remissionen – das wissen wir wieder aus anderen Erkrankungen der Hämatologie – sind wesentlich häufiger mit Heilung assoziiert als Situationen, wo wir solche molekularen Remissionen nicht erreichen. Und da ist ein klarer Unterschied zugunsten der allogenen Transplantation im Vergleich zu einer konventionellen Therapie, wo das überhaupt nicht erreichbar ist, oder einer autologen, wo der Prozentsatz viel geringer ist. Ich glaube, das ist noch mal ein ganz wichtiges Argument. Und viele Analysen haben gezeigt, dass eben bei verschiedenen Erkrankungen hier eine Korrelation da ist.

Das zweite Argument hat Herr Kröger auch schon angesprochen. Wir haben eine Reihe von Studien, die irgendwann Ende der 90er-Jahre/Anfang des Jahres 2000, 2001, 2002 gestartet worden sind, bei denen man dann tatsächlich Auto gegen Allo verglichen hat. Häufig ist das Follow-up einfach noch nicht sehr groß. Das führt dann dazu, dass man da im Augenblick letztendlich bei sechs, sieben Jahren ankommt und nicht wesentlich längere Verläufe hat. Allerdings gibt es – und das war ja eines der wirklich spannenden Daten; Sie hatten es auch in Ihren Analysen mit einbezogen – diese Arbeit von Barlogie, der ja der allogenen Transplantation sehr, sehr kritisch gegenübersteht und der diesen einen Arm ja frühzeitig wegen der sehr, sehr hohen initialen Sterblichkeit geschlossen hat; dort sieht man aber nach

sieben, acht, neun Jahren, dass sich immerhin so ein Plateau bei 39 % eingestellt hat, was ja für diese Erkrankung schon ein sehr erstaunliches Therapieergebnis darstellt.

Man kann auch eines noch mal festhalten: Die transplantationsassoziierte Mortalität, die zu dem Zeitpunkt wirklich noch bei 40 bis 50 % lag, hat sich signifikant reduzieren lassen. Die aktuellen Daten zur allogenen Stammzelltransplantation gehen von einer transplantationsassoziierten Mortalität auch bei Berücksichtigung von unverwandten Spendern in der Größenordnung von 10, 11 % aus. Wir haben derzeit eine Studie laufen, bei der wir auch einen Allo-Arm haben. Wir haben bisher noch keinen einzigen Todesfall in dem Allo-Arm. Ich glaube also, da haben sich die Supportivtherapie und andere Dinge auch noch mal wesentlich gebessert, sodass man diese erhebliche Frühmortalität, die man bei der allogenen Transplantation in der Vergangenheit beim Myelom gesehen hat, deutlich verbessern kann und konnte.

**Windeler:** Weitere Wortmeldungen dazu? – Herr Heyll.

**Heyll:** Ich denke, wir sind uns alle einig, dass es einen Graft-Versus-Myeloma-Effekt gibt, der auch zu einer besseren Remission führen kann. Nur, wie sich das auf das Gesamtüberleben auswirkt, ist ja noch sehr die Frage. Ich meine auch, was die Mortalität angeht ... Herr Kröger, Sie hatten hier in Ihrer Publikation 25 % therapieassoziierte Mortalität angegeben.

(Kröger: Ja!)

Und das ist ja nun eine relativ rezente Publikation, sodass das meiner Meinung nach schon den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Und auch wenn man sich hier die Überlebenskurve aus der Publikation von Herrn Kröger ansieht, so haben Sie auch immer noch weiter Todesfälle. Sie haben hier zwar keine Rezidive mehr nach zwei Jahren. Wahrscheinlich sind einige dieser Todesfälle – das haben Sie in Ihrer Publikation nicht kommentiert – auch trotz Remission durch chronische GVHD bedingt.

Und Herr Einsele und Herr Kröger haben ja selbst an diesem International Myeloma Working Group Consensus mitgearbeitet. Da sind beide auch als Koautoren aufgeführt. Das ist im Oktober 2010, also vor etwa einem halben Jahr, veröffentlicht worden. Dort werden alle vergleichenden Studien und auch viele nicht vergleichende Studien zur allogenen Stammzelltransplantation dargestellt. Vergleichende Studien gibt es – jedenfalls ist das hier so dargestellt, und ich kenne auch keine anderen – bisher nur zur allogenen Transplantation von Geschwisterspendern bzw. dann im Vergleich zum Standardarm als autologe Transplantationen. Da gibt es bisher erst eine einzige, die einen Überlebensvorteil gesichtet hat. Das war die italienische von Bruno. Dort diskutieren Sie selbst, warum die anderen keinen Unterschied gesehen haben, und vermuten, dass der Standardarm bei Bruno besonders ungünstig abgeschnitten hat und deshalb der signifikante Überlebensvorteil zustande gekommen ist. Insgesamt ist Ihr Resümee, was das kurative Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation angeht, auch nicht besonders euphorisch, um es mal vorsichtig zu formulieren. Sie schreiben hier als Konklusion: Neue Strategien sind notwendig, um die

allogene Stammzelltransplantation sicherer und effektiver zu machen für Patienten mit Multiplem Myelom. Bis das erreicht ist, sollte allogene Stammzelltransplantation bei Myelompatienten nur empfohlen werden im Zusammenhang mit klinischen Studien. – Dann schreiben Sie auch noch weiter im Text, dass alle Autoren übereinstimmen, also auch Sie beide: All authors of this article agree that allograft should only be recommended in the context of clinical trials. – Das ist doch eine relativ eindeutige Bewertung, und das zeigt ja, dass das kurative Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation bisher noch nicht ausreichend gesichert ist.

Ich habe hier auch – das wollte ich gleich unter Tagesordnungspunkt 5 noch verteilen – die Studie von Herrn Goldschmidt zur Tandem-Transplantation. Die liegt nach immerhin acht Jahren noch bei 50 % Überleben. Das ist ja auch ein sehr gutes Ergebnis. Ich denke, da muss man halt auch abwarten, ob sich tatsächlich das kurative Potenzial einer allogenen Stammzelltransplantation langfristig so gut darstellt, wie wir es alle hoffen.

Ich denke, es ist natürlich auch nicht so, dass man jetzt sagen kann, die therapieassoziierte Mortalität negieren wir; denn bei einem Teil der Patienten wird ja die allogene Stammzelltransplantation sicherlich die Überlebenszeit verkürzen. Ich denke, da sind wir auch einig. Sie hatten ja auch ... Selbst wenn Sie von niedrigen Mortalitätsraten ausgehen, sind die ja immerhin noch deutlich höher als bei der autologen Transplantation. Das heißt, ein Teil der Patienten fällt quasi der allogenen Transplantation zum Opfer. Ich denke, diesen Verlust an Überlebenszeit muss man natürlich auch in die Gesamtbetrachtung einbeziehen, sodass ich erst dann von einem richtigen Überlebensvorteil für die allogene Transplantation reden kann, wenn tatsächlich dieser Überlebenszeitverlust in der Frühphase quasi durch ein längeres Langzeitüberleben ausgeglichen wird. Deshalb denke ich nicht, dass man sagen kann, die Kaplan-Meier-Kurve ist falsch, wenn die sich kreuzen, sondern man muss halt immer die Differenz zwischen beiden Kurven sehen. Und solange die Differenz vor der Kreuzungsstelle quasi größer ist als die Differenz danach, ist es ein Überlebensnachteil.

**Windeler:** Herr Großelfinger.

**Großelfinger:** Ich wollte noch etwas zu der von Ihnen angesprochenen Studie von Barlogie sagen; denn gerade bei dieser Studie finde ich sehr auffällig, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach gewisser Zeit – ich weiß gar nicht; sieben, acht Jahre haben die jetzt nachbeobachtet – zwischen beiden Gruppen eben durchaus vergleichbar sind. Und man gewinnt gerade in dieser Studie den Eindruck, dass diese Plateauphase, die sich hier optisch abbildet, eben zu wesentlichen Teilen der frühen Mortalität im allogenen Arm geschuldet ist. Das heißt, es ist eigentlich gerade ein Beispiel, bei dem ich ein bisschen ins Grübeln komme – was ja Ausgangslage für diese Frage war –, ob man diese so zustande kommenden Plateaus wirklich als kuratives Potenzial interpretieren darf.

**Windeler:** Herr Einsele.

**Einsele:** Ich würde gerne zu beidem noch mal kurz etwas sagen. Wie immer stimme ich in vielen Punkten Herrn Heyll natürlich zu. Es gibt aber kleine Unterschiede. Diese 25 % transplantationsassoziiierter Mortalität, die Sie jetzt auf die Studie von Herrn Kröger bezogen haben, sind ja Patienten, die bereits rezidiviert sind nach einer autologen Transplantation

(Heyll: Das ist richtig!)

und zum Teil massiv vorbehandelt waren. Es ist also schwierig, diese Patienten mit Patienten zu vergleichen, die sozusagen upfront in eine allogene Stammzelltransplantation gehen.

(Heyll: Gut! Das akzeptiere ich!)

Und für diese Patienten sieht es im Augenblick so aus – das ist die Studie von den Italienern, also von Bruno, die Studie der Franzosen, also von Garban, die jetzt demnächst publizierte Studie der EBMT und auch unsere eigene Studie, die sich jetzt in einer weitergehenden Auswertung befindet –: All diese Studien für die Upfront-Allo zeigen eine transplantationsassoziierte Mortalität in der Größenordnung von etwa 10 bis 11 %.

**Kröger:** Und ziehen Sie mal Mismatch ab. Gucken Sie mal in die Originalliteratur. Dann werden Sie sehen: Wenn Sie einen guten Spender haben, dann ist es auch in dem ...

**Heyll:** Es ist sowieso klar, dass die HLA-Übereinstimmung ein Prognosefaktor für die Mortalität ist. Das ist ja gar keine Frage.

**Einsele:** Dann aber noch mal zu dieser Publikation: Ich meine, da sind wir beide Koautoren; das ist völlig richtig. Das war aber zu einem Zeitpunkt, zu dem ein Teil der jetzt verfügbaren Daten schlichtweg noch nicht da war. Wir haben jetzt die Auswertung der EBMT-Studie. Das ist eine der größten Studien, die weltweit die allogene mit der autologen Stammzelltransplantation verglichen hat – wie gesagt, mit einer transplantationsassoziierten Mortalität von 10 %. Und diese Studie hatten Sie natürlich noch nicht verfügbar. Die wird jetzt auch demnächst erst publiziert werden. In dieser Studie – das wäre vielleicht auch ein bisschen in Ihre Richtung in der Interpretation – hat sich nach drei Jahren überhaupt kein Unterschied zwischen autologer und allogener Transplantation gezeigt. Wenn aber der Follow-up verlängert wird – und der Follow-up ist jetzt fünf oder sechs Jahre –, gibt es einen ganz deutlichen Vorteil für die allogene Stammzelltransplantation, und zwar durchgehend für alle Risikogruppen.

**Kröger:** Und das sehen Sie im Rezidiv. Wenn Sie Rezidiv als kumulative Inzidenz angucken, da sehen Sie es – wenn Sie gucken, rezidivfreies Überleben oder Rezidivhäufigkeit.

**Einsele:** Und auch unsere eigenen Daten, die wahrscheinlich die größte Studie bisher bedeuten, wo auch unverwandte Spender in die allogene Stammzelltransplantation mit hineingezogen worden sind, zeigen jetzt zum ersten Mal auch nach etwa dreieinhalb Jahren einen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation im progressionsfreien Überleben – noch

nicht im Overall Survival; das muss man klar sagen. Aber die europäische Studie der EBMT zeigt einen Vorteil im progressionsfreien und im Overall Survival, der hoch signifikant ist.

**Windeler:** Frau Naumann.

**Naumann:** Ich hatte eine Frage. Aber die EBMT ist die Registerauswertung. Das ist keine randomisierte Studie.

**Einsele:** Nein, nein. Das ist eine randomisierte Studie, an der unter anderem auch Herr Goldschmidt – den Sie ja vorher auch zitiert haben, Herr Heyll – teilgenommen hat, mit einer ganzen Reihe von Patienten, die also auch in diesen Vergleich Auto/Allo mit eingeflossen sind.

**Windeler:** Gut. – Ich würde vorschlagen ...

**Großelfinger:** Ich habe eine Nachfrage zu der Studie. Ist das die Studie, die mit dem Autor Garton verbunden ist?

**Kröger:** Ja, genau. Die ist gerade submitted. Aber die Daten sind eigentlich auf Kongressen immer schon vorgestellt worden.

**Einsele:** Und es war insofern spannend, weil man praktisch fast jährlich ein Update bekommen hat. Am Anfang war da kein Unterschied zu erkennen. Einfach mit einem gewissen Follow-up, so wie Sie es auch gesagt haben, kommt dann das Überschneiden der Kurven. Es war dann nach fünf Jahren absolut signifikant zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation.

**Windeler:** Herr Heyll.

**Heyll:** Herr Einsele, diese Publikation ist ja vom Oktober letzten Jahres, also jetzt ungefähr ein halbes Jahr alt.

**Einsele:** Welche meinen Sie? Die EBMT?

**Kröger:** Diese JCO-Arbeit mit Henk Lokhorst.

**Heyll:** Diese JCO-Arbeit ist von Oktober 2010. – Gut; aber das ist jetzt gar nicht die Frage. Würden Sie denn jetzt sagen, dass sich durch die EBMT-Studie die Erkenntnislage so gravierend geändert hat, dass Ihre Empfehlung wäre, diese allogene Transplantation nicht mehr auf klinische Studien zu beschränken, sondern quasi als Versorgungsstandard anzusehen? Und wenn ja, würde mich interessieren, für welche Patienten Sie denn jetzt die allogene Stammzelltransplantation als Standardversorgung angezeigt sehen.

**Einsele:** Ich meine, was wir – Herr Kröger, Sie können auch etwas dazu sagen – in der Situation eines jungen Patienten sehen, ist Folgendes: Wir führen ein Gespräch mit dem

Patienten. Wenn der Patient für sich das Risiko einer allogenen Stammzelltransplantation – mit der sicher höheren Chance einer Kuration – akzeptiert, dann würden wir einem jüngeren Patienten dieses Therapieverfahren anbieten. Wir würden ihm das sicher auch außerhalb einer klinischen Studie anbieten. Wir würden natürlich immer versuchen, einen Patienten möglichst in klinische Studien zu bringen. Es kann aber auch sein, dass ein jüngerer Patient aus irgendwelchen Gründen nicht in eine Studie passt. Das wissen Sie ja selbst; Sie haben ja auch viele Myelompatienten behandelt. Es wird nicht jeder Patient in eine Studie passen. Und ein jüngerer Patient passt jetzt in irgendeine Studie nicht, oder die Studie ist ... Es wird ja immer schwieriger, Studien zu aktivieren, die Rahmenbedingungen entsprechend zu schaffen. Dann wird man einem jüngeren Patienten, der nach einer ausführlichen Aufklärung über Risiken und Chancen eine allogene Transplantation für sich in Anspruch nehmen will, diese Therapieoption nicht vorenthalten wollen.

**Heyll:** Gut; aber Sie haben ja schon ein paar Drawbacks gemacht. Zum Beispiel sagen Sie, der müsse HLA-identisch sein. Oder?

**Kröger:** Ich glaube, man sollte sich jetzt nicht zu sehr im Detail verlieren, Herr Heyll.

**Heyll:** Das ist aber doch eine spannende Frage.

**Kröger:** Ja, natürlich ist es eine spannende Frage. Aber wir sind ja auch alle im Fluss, und wir wollen ja die Sache weiterbringen. Wir wollen ja jetzt nicht hier auf irgendetwas ... Wir wollen sie weiterbringen. Deshalb müssen wir es ja auch weiterentwickeln. Aber Herr Einsele hat Recht; man kann es nicht so apodiktisch sagen. Natürlich wollen wir alle in Studien behandeln. Herr Einsele hat Studien; wir haben Studien. Im Moment geht es; wir können die in die Studien einbringen. Aber es gibt immer die Patienten, die nicht in Studien sind. Das heißt nicht, dass ich jetzt sagen würde, jeder 70-Jährige solle eine allogene Transplantation als First-line-Therapie kriegen; ganz und gar nicht. Man muss es wirklich differenzierter sehen. Sondern es geht hier eigentlich ... Ich sage mal, Herr Einsele, das ist immer vielleicht für die Upfront-Allo. Innerhalb dieser Gruppe der Myelompatienten sind es nur die Jungen. Und die Jungen sind wenige, wenn man sie definiert; lass es bis 55 sein, oder bis 60 ist auch noch jung. Es ist trotzdem die Minderheit. Es ist auch in dieser Gruppe wieder eine Minderheit. Die meisten sind alte Patienten; die sind 70, 75. Für die kommt es sowieso nicht infrage. Deshalb drehen wir uns so ein bisschen im Kreis, weil wir über so eine kleine Gruppe reden, für die wir eigentlich alle das Beste finden wollen. Deswegen empfehlen wir auch so etwas in Consensus-Papern, weil die ja weltweit publiziert sind. Da wollen Sie natürlich, dass Sie die Sache voranbringen, dass die Leute in Studien behandelt werden, damit Sie auch Erkenntnisgewinn kriegen – und nicht, dass es so ist wie damals mit Breast Cancer, dass das jeder machen kann und man nachher gar nichts weiß.

(Einsele: Weil die Studien nicht stimmen!)

– Dann gibt es schlechte Studien, und dann stimmt es nicht. – Ich glaube also, dass wir gar nicht so weit voneinander entfernt sind.

**Heyll:** Ich möchte gerne noch etwas sagen, weil es hier auch zu Protokoll geht. Ich persönlich denke auch, wenn man allogene transplantiert, muss man das früh machen. Ich glaube, da sind wir doch einig. Wenn die Patienten schon so umfangreich vorbehandelt sind, sind die Ergebnisse schlecht. Das wird ja auch hier von Ihnen inhaltlich im Prinzip immer wieder bestätigt. Das heißt, die Entscheidung, ob ich jemand allogene transplantieren will, muss früh im Krankheitsverlauf fallen – im Idealfall in der Erstlinientherapie. Nur, dann ist doch genau die Frage: Welche Faktoren sind dafür ausschlaggebend, dass ich einem Patienten so etwas empfehle? Und da hatten Sie zum Beispiel gesagt: HLA-identischer Spender ist ein ganz wichtiger Prognosefaktor.

**Kröger:** Ja. Wenn Sie einen jungen Patienten haben, der, sagen wir mal, 50 ist und einen HLA-identischen Spender hat, dann liegt die therapiebedingte Mortalität deutlich, aber wirklich deutlich unter 10 %. Das ist ungefähr 5 %. Mehr ist es nicht. Aber das ist eine Minderheit. Für diese Patienten ist es durchaus akzeptabel. Aber das ist nicht eine ärztliche Entscheidung, sondern eine Entscheidung, die im Gespräch mit dem Patienten kommt. Das ist jetzt nicht so, dass man sagt, nimm mal drei Tabletten, sondern die Patienten werden ja aufgeklärt. Die müssen über Nutzen und Risiken aufgeklärt werden. Und dann ist es eine gemeinschaftliche Entscheidung, die man trifft.

**Heyll:** Ich habe noch eine Frage. Aber gerade für die Erstlinientherapie gibt es ja Studien, oder?

**Kröger:** Ja, im Moment haben wir die. Für die Erstlinientherapie gibt es Studien. Deshalb ist da der Druck jetzt nicht so groß. Es gibt im Moment keine laufenden Studien für Rezidiv nach Auto. Da gibt es im Moment keine. Das ist schwierig. Und das ist in meinen Augen eigentlich die Hauptgruppe von Patienten, wo es auch wirklich relevant ist.

**Windeler:** Gut. Ich glaube, das war noch mal wichtig, auch was jetzt die aktuellen und neuen Entwicklungen angeht. Wir kommen beim TOP 5 auch noch mal zu der Frage, wie der Publikationsstatus von Studien ist. – Dann würde ich den TOP 3 jetzt abschließen wollen und zum nächsten Tagesordnungspunkt kommen.

#### **4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Vergleich „Mehrfache vs. einfache autologe Stammzelltransplantation“**

##### **4.3.5.1 Interpretation des Interventionsarms der Studie von Sonneveld 2007 (HOVON 24) als Tandem-Transplantation**

**Großelfinger:** Da geht es um die mehrfache versus einfache Stammzelltransplantation. Bisher war ich der Meinung, dass ein wesentliches die Therapiestrategie definierendes Merkmal in diesem Zusammenhang sei, dass eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird oder zumindest beabsichtigt wird. Im Rahmen des Stimmabgabeverfahrens wurde dann aber darauf hingewiesen – ich hatte auch vorhin schon mal einen Hinweis darauf in der systematischen Übersicht von Kumar –, dass hier offensichtlich auch eine andere Betrachtungsweise in der Community möglich ist. Speziell bei der Studie von Sonneveld –

das ist die HOVON-24-Studie – findet eine Interpretation statt, dass dieses als Vergleich der einfachen versus zweifachen autologen Stammzelltransplantation gesehen wird. Rekapitulieren wir jetzt kurz noch mal, was die Studie gemacht hat: Es ist eine dreiarmlige Studie. Für die Betrachtung hier sind für mich jetzt allerdings nur die zwei randomisierten Arme von Interesse, die randomisiert haben in einen Single-intensive-Behandlungsarm und einen Double-intensive-Behandlungsarm. Laut Publikation der Studie war in dem einfach intensiven Behandlungsarm keine Stammzelltransplantation intendiert, sondern nur ein entsprechendes Chemotherapieschema, und in dem doppelt intensiven Behandlungsarm war eine einfache autologe Stammzelltransplantation intendiert. Daran knüpft sich jetzt für mich die Frage: Wie grenzt man denn tatsächlich die Therapiestrategien voneinander ab, wenn man diese Einstufung als einfache oder zweifache autologe Stammzelltransplantation letztlich auf die Höhe der Dosierung in der damit einhergehenden Chemotherapie reduziert? Das hätte ich gerne von Ihnen noch mal ein wenig nähergebracht.

**Windeler:** Herr Heyll.

**Heyll:** Das ist ja auch das Problem, weil da ganz verschiedene Therapiekonzepte miteinander verglichen werden. Und es ist aus historischen Studien bekannt, dass Sie bis zu einer Melphalan-Dosis von 140 mg/m<sup>2</sup> keine autologe Stammzelltransplantation benötigen. Gerade wo Sie jetzt G-CSF haben, regenerieren auch fast alle Patienten so, eben nur verzögert. Deshalb sprach man auch in der Literatur immer von einem Stem-Cell-Support im Unterschied zur Stammzelltransplantation, weil es eben keine myeloablative, das gesamte Knochenmark zerstörende Konditionierungsbehandlung war, sondern eben nur eine sehr hoch dosierte Chemotherapie, wo man das zur Beschleunigung der Regeneration der Hämatopoese gegeben hat. Das Gleiche haben Sie aber auch zum Beispiel in dieser einzig positiven Studie. Das war die von Attal. Da haben Sie ja auch 140 mg im Standardarm genommen. Nur, da haben Sie dann autologe Stammzellen hinterhergegeben. Aber das macht für die Wirksamkeit der Chemotherapie auf die Myelomzellen ja keinen Unterschied, sondern das könnte gegebenenfalls angezeigt sein, um die Regeneration zu beschleunigen und damit zum Beispiel die Rate an Infektionen zu verringern. Nachdem es jetzt G-CSF gibt, ist das sowieso fraglich. Also, es gibt zum Beispiel Daten, dass man dieses BEAM-Protokoll, wo Melphalan 140 mit weiteren hoch dosierten Zytostatika kombiniert ist, auch nur mit G-CSF geben kann. Deshalb meine ich, das Entscheidende ist im Grunde nicht, ob die jetzt nun autologe Stammzellen bekommen oder nicht, sondern das Entscheidende für die Wirksamkeit der Chemotherapie ist sicherlich die Hochdosischemotherapie. Deshalb war es in meinen Augen jetzt nicht unbedingt plausibel zu sagen: Bei dem Attal akzeptieren wir, dass der keine myeloablative Konditionierung hat, sondern nur 140 mg, weil der autologe Stammzellen bekommen hat, und bei der HOVON-24-Studie akzeptieren wir das nicht, weil die anschließend keine Stammzellen bekommen haben – wobei man dann sagen muss: Ein zweiter Unterschied war ja noch, dass die das in der HOVON-Studie in zwei Blöcke unterteilt haben. Die haben 2 x 70 gegeben, um das eben verträglicher zu machen ohne Stammzellen, und haben nicht 1 x 140 gegeben. Ich persönlich meine sowieso, dass diese ganze Betrachtungsweise relativ versorgungsfern ist, sondern ich denke, dass wir uns da mal die Studien vornehmen müssen, die die Konzepte untersuchen, die wir auch tatsächlich hier in Deutschland einsetzen.



**Windeler:** Ich darf aber daran erinnern, dass der Auftrag und das Thema hier heißt: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Ich möchte jetzt auch nicht eine Diskussion darüber führen, ob dieser Auftrag in dieser Form vielleicht auch hätte anders gestellt werden können. Er ist nun einmal so. – Herr Lerch.

**Lerch:** Ich wollte auf Folgendes abheben: Sie betonen sehr die Gesamtdosis. Nun haben wir mal gesagt, dass 2 x Melphalan 70 mit einer Latenz von sechs bis acht Wochen gegeben wurde. Ich denke, es macht einen erheblichen Unterschied, ob man das innerhalb einer Woche oder an zwei Tagen gibt oder ob acht Wochen dazwischenliegen.

**Heyll:** Ja, gut. Aber wo wollen Sie da die Grenze ziehen? Das Problem ist doch dann Folgendes: Wenn Sie sagen, ich betrachte nur myeloablative, dann müssen Sie nur die nehmen, wo Ganzkörperbestrahlung mindestens 8 Gray war und dann Melphalan 200 gegeben wurde, von dem wir bisher immer vermutet haben, dass das myeloablativ ist – wahrscheinlich auch nicht. Aber dann müssen Sie alles andere rausschmeißen, wo Sie sagen, das ist nicht myeloablativ. Jetzt zu sagen, 1 x 140 akzeptiere ich noch, aber 2 x 70 innerhalb von vier bis fünf Wochen

(Lerch: Sechs bis acht Wochen!)

– sechs bis acht Wochen – akzeptiere ich nicht mehr ... Es ist ja relativ arbiträr, da die Grenze zu ziehen. Und wie gesagt: Ob Sie da noch Stammzellen geben oder nicht, ist meiner Meinung nach für die antiproliferative und Myelomwirksamkeit unerheblich.

**Windeler:** Herr Großelfinger, bitte.

**Großelfinger:** Ich kann dem nicht so ganz folgen, dass man jetzt also die Transplantationskomponente einer solchen Therapiestrategie so ignoriert; denn das impliziert ja eine Betrachtungsweise, dass hiervon nicht auch Nebenwirkungen ausgehen könnten. Man kann sich da einiges vorstellen. Es müsste ja erst mal geklärt oder gezeigt werden, dass das so ist. Und selbst wenn es dann so ist: Warum macht man dann überhaupt noch geplanterweise eine Stammzelltransplantation in so einer Studie, wenn man eh der Meinung ist, dass man diese Komponente überhaupt nicht benötigte? Also, irgendwo muss man ja schon abgrenzen: Was ist jetzt eine Stammzelltransplantation, und was ist eine Variation einer konventionellen Chemotherapie?

**Windeler:** Herr Einsele.

**Einsele:** Herr Heyll, Sie gehen jetzt sehr stark zurück in die Anfänge der Stammzelltransplantation oder den Beginn der Hochdosistherapie, also die alten Zeiten vom Royal-Marsden-Krankenhaus, von McElwain, die letztendlich Anfang der 80er-Jahre als Erste bis zu 140 mg/m<sup>2</sup> Melphalan gegeben haben. Und es ist völlig richtig – da stimme ich Ihnen zu –: Die Patienten haben das überlebt. Sie haben es teilweise überlebt. Es war damals also eine Letalität von 25 bis 30 % ohne Stammzelltransplantation.

(Heyll: Das war aber auch vor G-CSF!)

– Ja, das ist auch richtig. – Aber die gute Verträglichkeit, die geringe transplantationsassoziierte Mortalität, die wir jetzt im Augenblick hier diskutieren und die wir ja auch immer positiv im Vergleich zur allogenen Transplantation annehmen, ist ja erst entstanden, als wir jetzt nach der Hochdosistherapie die Stammzelltransplantation durchgeführt haben. Von daher glaube ich, dass es schon einen entscheidenden Unterschied macht, ob ich 70 mg oder 140 mg Melphalan gebe.

(Heyll: 2 x 70! Darum ging es ja!)

– Ja, aber im Abstand von sechs bis acht Wochen. – Das heißt also: 70 mg kann ich ohne Stammzelltransplantation ganz sicher geben. Bei 140 mg werden, wie wir aus den alten Daten von McElwain wissen, die Patienten 20, 22 Tage in Aplasie sein, und die transplantationsassoziierte Mortalität wird sich oberhalb von 10 % bewegen. Das heißt, wir kommen dort in eine transplantationsassoziierte Mortalität, die vergleichbar ist zu einer allogenen Stammzelltransplantation. Das würde heute keiner mehr machen. Von daher glaube ich, 140 mg Melphalan bedeutet, dass man eine anschließende Stammzelltransplantation durchführen muss; andernfalls ist es für die Patienten nicht mit einem vernünftigen Risiko durchführbar und auch akzeptabel.

**Heyll:** Es gibt eine Arbeit, wo ungefähr 30 Patienten mit BEAM behandelt wurden – nur G-CSF, keine autologen Stammzellen. Diese Patienten sind zu über 90 % regeneriert und haben das auch überlebt. – Aber ich will auch gar nicht über diese HOVON-Arbeit streiten, weil ich persönlich meine, dass die für unsere Versorgung heute völlig irrelevant ist.

(Kröger: Ja! – Einsele: Ja!)

Diese Protokolle, die bei HOVON untersucht werden, macht ja heute kein Mensch mehr. Deshalb ist das für mich auch eine nicht relevante Studie.

**Windeler:** Das kann man ja auch so sehen. Unsere Frage war nur – ich glaube, die Antwort lag jetzt auch in der Luft; ich versuche, das noch mal zusammenzufassen –: Wenn die Aufgabe ist, ein Verfahren „Stammzelltransplantation“, sage ich mal ganz allgemein, zu bewerten, dann können wir keine Studien heranziehen, in denen dieses Verfahren konkret nicht gemacht worden ist?

(Einsele: Richtig!)

– „Richtig“ habe ich gehört; Nicken sehe ich auch. Dann ist unsere Frage beantwortet. Ob wir jetzt die Studie sozusagen als relevant betrachten und heranziehen, ist dann eine zweite Frage. Aber diese Grundsatzfrage wollten wir gerne mal klären, weil uns das ein bisschen gewöhnungsbedürftig erschien, um es mal so herum zu formulieren. Aber es mag ja gute Argumente dafür geben.

Können wir den Punkt 4A damit abschließen? – Gut. Dann kommen wir zu:

#### 4.3.5.2 Definition und Auswertung der behandlungsbedingten Mortalität

**Herrmann-Frank:** Da geht es jetzt noch mal um die behandlungsbedingte Mortalität, auch wieder beim Vergleich mehrfache versus einfache autologe Transplantation. In verschiedenen Stellungnahmen sind wir noch mal auf das erhöhte Risiko einer behandlungsbedingten Mortalität aufmerksam gemacht worden. Das können wir auch so zur Kenntnis nehmen. Wir wissen aber nicht hundertprozentig, was Sie uns mit dieser Aussage sagen wollen.

**Naumann:** In meiner Stellungnahme ging es ja auch darum, dass man in den Studien der autologen Transplantation, also der Doppel-Transplantation, verschiedene Verzerrungspotenziale hat, dass es sowieso schwierig wird, Event-free survival oder Overall survival in Bezug zu setzen. Wir haben auch verschiedene Hinweise – zum Beispiel aus der Goldschmidt-Studie, aus der Per-Protokoll-Auswertung –, dass das Gesamtüberleben in der Tandemgruppe numerisch unterlegen war. Es ist tatsächlich auch plausibel, wenn man einen Patienten ... Eine autologe Transplantation ist ja auch eine Art von Vorbehandlung. Die Mortalität kann steigen, wird steigen. Die Zahlen, die man aus den Publikationen ziehen kann, sind aber nicht wirklich valide. Sie haben eine geringe Compliance mit der zweiten Transplantation. Zwischen den Studien haben Sie unterschiedliche Definitionen. Und ich habe mich einfach gefragt: Was kann ich mit dieser Zahl tatsächlich anfangen? Wenn bei den einen Studien die Induktionstherapie in der Treatment- oder einfach nur TRM, also Treatment- oder Transplant-related mortality, die gesamte Behandlung, das gesamte Behandlungskonzept abdeckt und bei den anderen die Induktion ausschließt oder wenn ganz viele andere Todesursachen separat berichtet werden, dann kann ich die verschiedenen transplantationsassoziierten Mortalitäten nicht beurteilen. Also kann ich sie nicht vergleichen oder kann sie nicht in Bezug setzen. Das schwächt einfach die Datenbasis. Wenn man nicht weiß, worüber man redet, wenn jede Studie eine andere Mortalität bespricht und keine die tatsächliche Mortalität in der Form berichtet, da eben durch die mangelnde Compliance ... Also in der Goldschmidt-Studie waren es 52 % der Patienten, die die zweite Transplantation gekriegt haben; und trotzdem war die berichtete transplantationsassoziierte Mortalität im Tandemarm höher, obwohl ich gar nicht weiß, auf welche Population sich das Ganze bezogen hat. – Es ging mir nur darum zu sagen: Aus diesen Zahlen kann man leider nicht wirklich etwas ziehen; mit Ausnahme dass man halt weiß, dass vorbehandelte Patienten natürlich ein erhöhtes Risiko haben.

**Herrmann-Frank:** Ich sehe da jetzt zwei Aspekte. Zum einen ist das die Frage danach, wie die TRM operationalisiert ist. In einigen Studien finden wir ganz klar, dass das letztendlich die 100-Tages-Mortalität war. In anderen Studien finden wir keinerlei Definition. Das macht es natürlich auch schwierig, solche Ergebnisse zwischen den Studien entsprechend zu vergleichen. Zum anderen ist das praktisch eine Interpretation dessen, was Sie jetzt gerade dargelegt haben. Gehen Sie davon aus, dass aufgrund der geringeren Compliance mit einer zweiten Transplantation das Risiko einer behandlungsbedingten Mortalität unterschätzt wird?

**Naumann:** Ja.

**Herrmann-Frank:** Okay. – Das wollte ich nur klargestellt haben.

**Naumann:** Wenn Sie das in der ITT-Auswertung ... wobei ja nicht mal sicher ist, ob das eine ITT-Auswertung ist, was die Safety angeht, da häufig ja auf die Population berechnet wird, die tatsächlich so behandelt worden ist. Also, Sie kennen weder den Zähler noch den Nenner der Zahlen. Deswegen gehe ich von einer Unterschätzung aus.

**Einsele:** Sind Sie von der Heidelberger Studiengruppe? Oder ...

**Naumann:** Nein. Ich habe mich sehr intensiv mit den Tandem-Studien auseinandergesetzt und versucht, jede Zahl nachzuvollziehen – im Rahmen eines Cochrane-Reviews.

**Einsele:** Aber die Daten sind ja noch gar nicht publiziert, oder?

**Naumann:** Es gibt aber sehr viele Kongresse, die auch online verfügbar sind.

**Einsele:** Das, was Sie jetzt hier vortragen, haben Sie also aus Kongressen.

**Kröger:** Sie hat so eine Arbeit gemacht – mit EBMT-Daten war das auch, oder?

**Naumann:** Ja, ich hatte mich um die Daten bemüht. Aber das ging nicht, weil ...

**Kröger:** Ja, die waren skeptisch, nicht wahr? Die sind dann auch alle skeptisch, weil man nicht weiß, was mit den Daten passiert.

**Naumann:** Nein, es wurde ... Die Daten wurden nicht erfasst, ob die Patienten tatsächlich Studienpatienten sind, ja oder nein. Aber das ist das Problem, dass natürlich die Datenbasis auch bei literaturbasierten ... dass man einfach sehr wenig Sicherheit hat, worauf die Zahlen zurückgehen.

**Kröger:** Das liegt ... Ich glaube, die allogene Transplantation ist die einzige Form, bei der relativ genau untersucht wird, was eine sogenannte therapiebedingte Mortalität ist – wobei das eigentlich auch nicht mehr der richtige Ausdruck ist. Man versucht heute, eine sogenannte Non-relapse mortality zu betrachten, um auch Todesursachen zu erfassen, die jetzt nicht unbedingt damit zu tun haben, also Suizide, Herzinfarkt, was es alles so gibt. Das wäre eigentlich das Korrektere. Und alle anderen Studien machen das nicht gut, muss man sagen. Das ist weder gut in den Kriterien definiert, noch kann man strikt sagen, dass nach Tag 100 Schluss ist. Es gibt durchaus auch Mortalität, die assoziiert sein kann, die viel später auftritt. Das ist vielleicht ein Punkt, auf den wir später vielleicht noch mal zurückkommen. Ich weiß nicht, ob wir noch auf Standard- und reduzierte Konditionierung zu sprechen kommen. Da ist das in meinen Augen zum Beispiel ein wichtiger Punkt.

**Windeler:** Gut. – Gibt es unsererseits jetzt noch Klärungsbedarf dazu?

(Herrmann-Frank: Nein!)

– Das ist nicht der Fall. – Weitere Wortmeldungen? – Dann kommen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt.

#### **4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes**

##### 4.3.6.1 Nachfrage zum Publikationsstatus zu bisher nur in Abstractform veröffentlichten Studien

Bitte.

**Herrmann-Frank:** Da geht es jetzt noch um den Publikationsstatus. Wir haben ja auch schon in unserem Bericht, zumindest in der Diskussion, auf verschiedene Abstracts von laufenden Studien hingewiesen. In fast allen Stellungnahmen sind uns auch weitere Studien genannt worden. Nun benötigen wir, um eine Studie wirklich verlässlich bewerten zu können, entweder einen Studienbericht, einen Volltext oder ein Dokument, das zumindest annäherungsweise einem CONSORT-Statement entspricht. Und zumindest die Abstracts, die wir bisher gesehen haben ... Es gibt ja auch einige Vorträge, die im Internet entsprechend zu finden sind. Zumindest die Dokumente, die wir uns bisher intensiv angeschaut haben, genügen nicht unseren Anforderungen. Jetzt hätten wir konkret eigentlich folgende Frage: Heute ist ja auch schon eine EBMT-Studie erwähnt worden. Können Sie uns Studien ...

**Kröger:** Ich kann ihn fragen. Ich kann Gösta gern noch mal fragen, ob er Ihnen die Daten zur Verfügung stellt, wenn Sie es nicht publizieren.

**Herrmann-Frank:** Ja, das wäre hilfreich.

**Einsele:** Wobei die gerade mit einer Revision eingereicht ist. Ich gehe also davon aus, dass sie demnächst wahrscheinlich erscheint.

**Kröger:** Nein, die haben ...

(Einsele: Abgelehnt?)

– Nein, nicht abgelehnt. Aber die wollten noch eine Subanalyse. Das heißt, sie müssen in die Zentren zurück. Das wird noch dauern.

**Herrmann-Frank:** Dann habe ich auch noch konkret eine Frage zu Ihrer Studie, Herr Einsele, der DSMM-I-Studie. Ich frage einfach konkret nach. Die letzten Abstracts, die uns genannt worden sind – wir haben auch keine weiteren gefunden –, sind aus dem Jahre 2008. Wir fragen natürlich jetzt konkret: Wann können wir ein vollständiges Dokument diesbezüglich erwarten?

**Einsele:** Wir werden dieses Jahr noch das Manuskript fertigstellen.

**Herrmann-Frank:** Könnten Sie uns denn vorab einen Studienbericht zur Verfügung stellen?

**Einsele:** Die Studie ist gerade noch in der Endauswertung. Sobald die vorliegt, können wir es Ihnen zur Verfügung stellen.

**Herrmann-Frank:** Das waren jetzt erst mal zwei Studien, bei denen wir einmal konkret nachfragen wollen, weil uns die auch entsprechend wichtig erschienen. – Die andere Studie, die auch noch genannt worden ist, ist die Studie von Prof. Goldschmidt. Den werden wir auch entsprechend anschreiben.

Jetzt käme aber noch genau der Punkt, den Sie angesprochen haben, Herr Kröger. Sie haben in Ihrer Stellungnahme nämlich auf die späte Mortalität bei dosisreduzierter Konditionierung hingewiesen, allerdings ohne Referenz. Gibt es da Studien, insbesondere – daran wären wir natürlich besonders interessiert – konkret für Patienten zum Multiplen Myelom, die das belegen?

**Kröger:** Den Tagesordnungspunkt haben wir hier ja gar nicht. Das bezog sich eigentlich mehr auf Ihre Empfehlung in Ihrer Schlussfolgerung; denn Sie haben eine Empfehlung abgegeben, die meines Erachtens nicht ganz korrekt ist. Sie haben nämlich empfohlen, die Patienten in Studien zu behandeln – was ich grundsätzlich begrüße. Aber Sie haben gesagt, ausschließlich in reduzierten Konditionierungen. Und das entbehrt meines Erachtens jeglicher Grundlage. Ich meine, es ist ja Sinn der Studien, dass Sie ... Wenn Sie vorher alles wissen, dann brauchen wir keine Studien zu machen. Das wäre ja eher eine Empfehlung Ihrerseits, wie man Studien machen sollte. Aber gerade die unklaren Sachen müssen ja in Studien geklärt werden. Und ich glaube nicht, dass die ... Also, ich persönlich sehe eine gewisse Renaissance in der Intensität der Konditionierung, weil eben die Mortalität nicht mehr so hoch ist. Deshalb würde ich das grundsätzlich nicht so sagen. Es gibt Daten bei der dosisreduzierten Konditionierung. Jetzt gibt es verschiedene. Das ist einmal diese sogenannte Toxizitätsreduzierte. Dann gibt es die sogenannte Mikro, wo man ganz wenig nimmt, zum Beispiel nur 2 Gray TBI. Und dann gibt es Daten von der EBMT. Aber es gibt auch etwas vom CIBMTR. Die sind noch nicht publiziert. Teilweise gibt es die aber auch als randomisierte Studie. Die gibt es immer nur als Abstract. Die zeigt eigentlich – jetzt mal abgesehen von der Rezidivhäufigkeit, die höher ist, je weniger Intensität Sie haben; das sind aber meist Leukämien, also nicht Myelom, sondern grundsätzlich –, dass die therapieassoziierte Mortalität in der Standard-Myeloablation im ersten Jahr relativ hoch ist, aber dann ein Plateau hat, jetzt mit kumulativer Inzidenz, während sie bei der reduzierten Konditionierung im ersten Jahr noch relativ niedrig ist, aber noch kein Plateau hat. Und wenn Sie die Patienten lange beobachten, dann ist es zwar immer noch weniger als bei der myeloablativen; aber ein Plateau erreichen Sie nach der reduzierten Konditionierung frühestens nach fünf, sechs Jahren. Das liegt daran, dass die Patienten therapiebedingt an dieser Spätkomplikation wie chronischer GVHD und solchen Sachen ...; denn das versuchen Sie ja bei dieser Form gerade rauszukitzeln. Deshalb ist mein Kritikpunkt eben, dass Sie es nicht an therapiebedingter Mortalität am Tag 100 oder sogar nach einem Jahr festmachen können.

**Windeler:** Herr Heyll.

**Heyll:** Wir haben hier eigentlich wieder ein sehr schönes Beispiel für den Publikations-Bias. Frau Herrmann-Frank, ich kann verstehen, dass Sie sagen, aus methodischen Gründen bräuchten Sie Vollpublikationen. Nur, die einzige Studie, die sehr schnell veröffentlicht wurde, nämlich die Attal-Studie im Jahr 2003, war auch die einzige, die einen Überlebensvorteil nachgewiesen hat – auch meiner Meinung nach nicht mehr relevant, weil die auch Ganzkörperbestrahlung eingesetzt hat. Zwei weitere Studien sind mit starker Verzögerung publiziert worden. Das waren die Cavo-Studie und die Sonneveld-Studie.

(Kröger: Sie meinen jetzt tandem-autolog?)

(Einsele: Es geht jetzt um tandem-autolog)

– Es geht jetzt um Tandem versus ... Ja, ich dachte, das wäre jetzt Thema hier, was die Abstracts angeht. – Und zwei sind überhaupt noch nicht publiziert worden. Da habe ich Ihnen hier mal Vorlagen kopiert. Die sind im Internet veröffentlicht. Das ist jetzt also nichts Geheimes. Und zwar ist das die einzige Studie, die in Deutschland, und zwar von Herrn Goldschmidt, zu der Frage „Tandem versus einfach“ durchgeführt wurde. Diese Publikation untersucht auch als einzige das Protokoll, das tatsächlich in der Versorgung eingesetzt wird, nämlich 1 x oder 2 x Melphalan 200. Die ist nämlich ... Ich habe hier Vortragsfolien, von Herrn Goldschmidt publiziert, die im Internet veröffentlicht worden sind. Da sehen Sie, dass die zwischen 1998 und 2001 rekrutiert worden sind. Es sind 485 Patienten eingeschlossen worden. Auf der nächsten Seite sehen Sie allerdings, dass dann nur ein Teil für die Fragestellung randomisiert wurde, nämlich 385. Was Sie eben schon sagten, ist natürlich klar: Die kommen nicht alle zur zweiten Transplantation, sondern bei der zweiten Transplantation sind in dem Doppel-Transplantationsarm dann nur noch 93 angekommen. Aber ich denke, trotzdem ist Intention-to-Treat wichtig. Und wenn Sie sich jetzt mal hier die Überlebenskurve angucken, dann ist das doch ein relativ klares Bild. Und ich persönlich meine, es ist eigentlich gar nicht zu verantworten ... Diese Studie ist jetzt seit ungefähr zehn Jahren geschlossen. Sie ist ja nun überreif. Ich denke, wir können hier doch nicht eine verantwortliche Entscheidung treffen, ohne diese Daten zu berücksichtigen; denn das ist, wie gesagt, das Protokoll, das in Deutschland angewandt wird, die Patienten stammen alle aus Deutschland, und das kommt hier zu einer relativ eindeutigen Aussage. Es gibt also keinen Überlebensvorteil, sondern à la longue vielleicht sogar eher einen Überlebensnachteil für den Doppel-Transplantationsarm.

Was mich auch sehr interessieren würde, ist die Frage, ob hier bei einer Untergruppenanalyse das Gleiche herauskommt – nämlich, dass möglicherweise die Patienten von einer Doppel-Transplantation profitieren, die ein unzureichendes Ansprechen auf die erste Transplantation hatten. Denn das ist ja doch eine für die Versorgung sehr wichtige Frage. Und weil so viele Patienten darin sind, würde man das sicherlich auch in einer Untergruppenanalyse machen können. – Das heißt, ich würde dringend appellieren, hier bei Herrn Goldschmidt nachzufragen, ob er Ihnen diese Daten zur Verfügung stellt, damit Sie das in Ihrem Bericht berücksichtigen können.

**Einsele:** Dann würde ich aber dafür plädieren, dass wir dann auch gleich die Nachfolgestudie anfordern, die er gemeinsam mit der HOVON aufgelegt hat. Dort kommt jetzt nämlich in der

gemeinsamen Analyse mit den holländischen Kollegen heraus, dass die Patienten, die eine Doppel-Transplantation bekommen haben, einen deutlich besseren Verlauf aufweisen als die, die eine Einfach-Transplantation hatten. Das wurde jetzt mehrfach auch international intensiv diskutiert und erörtert. Dann müssten wir auch noch mal die gemeinsame Analyse von Herrn Barlogie mit den französischen Studiengruppen zusammen anschauen, wo man praktisch eine kumulative Analyse aller Studien angeschaut hat, die zur Doppel- und Einfach-Transplantation durchgeführt worden sind – wo Herr Barlogie basierend auf mehreren Tausend Patienten klar die Aussage trifft, dass die Tandem-Transplantation der Single-Transplantation gegenüber überlegen ist –, und eine nachfolgende Studie, die auch im JCO veröffentlicht wurde, wo die holländische Gruppe – allerdings an einem kleinen Patientenkollektiv – nochmals gezeigt hat, dass die Tandem-Transplantation besser als die Single-Transplantation ist. Ich glaube also, dass wir dann noch mal sehr vollständig in die Literatur gehen müssen. Ich meine, Sie waren jetzt natürlich zeitlich beschränkt, und es sind in letzter Zeit noch eine Fülle von Publikationen gekommen. Das wird man jetzt sicher noch mal aufarbeiten müssen und zu diesen Fragen die entsprechenden Arbeiten noch mal herausführen und analysieren.

**Windeler:** Frau Naumann.

**Naumann:** Wobei ich die Studie von Herrn Barlogie, also die Long-term-Follow-ups dieser ganzen verschiedenen Studien und diese unglaubliche Menge an Cox-Analysen, die er da gefahren hat, tatsächlich auch ein bisschen problematisch finde, und zwar dadurch, dass das einfach nicht randomisierte Vergleiche sind. Sie haben eine Single-Center-Studie, also ein spezielles Zentrum. Sie haben sehr hohe Zensurierungsraten; genau dann, wenn die Überlebensvorteile signifikant werden. Sie haben in dieser Publikation kein Wort – zumindest kann ich mich nicht daran erinnern – für informatives Censoring. Und das wird einfach problematisch. Es gibt übrigens auch noch zwei weitere Studien, die gar nicht veröffentlicht worden sind; eine in Birmingham, die nicht ausreichend Patienten rekrutieren konnte, und noch eine am Dana-Farber, glaube ich, also von Herrn Giralt koordiniert. Die sind auch nicht publiziert worden. Das deutet schon alles ein bisschen darauf hin, dass man zumindest am Anfang auch Enttäuschungen mit dem Konzept der Tandem-Transplantation erlebt hat.

**Einsele:** Ja, gut; wenn die Studien nicht rekrutiert haben, können Sie nicht unterstellen, dass der eine Arm schlechter war. Dann gab es irgendwelche Rekrutierungsprobleme.

**Naumann:** Das war die eine Studie. Aber wenn Sie einfach nur wissen, sie ist registriert, sie ist durchgeführt, und es passiert danach nichts mehr! Es ist auch ein häufiges Phänomen, das in der Literatur oft beschrieben wird, dass der Publikationseifer doch auch mit den Ergebnissen korreliert. Wenn Sie schöne Ergebnisse haben, die Ihre Hypothese stützen, sind Sie schneller dabei, die Publikation zur Veröffentlichung zu bringen. Ich denke also, das ist schon auch ein Beispiel – auch wenn viele dieser alten Studien möglicherweise für die heutige Entscheidung nichts mehr beitragen können, weil andere Protokolle angewendet worden sind. Aber es gibt viele Studien, die nicht veröffentlicht sind.

**Windeler:** Bitte, Herr Kröger.



**Kröger:** Noch ganz kurz: In der Gesamtszene wird im Moment auch sehr diskutiert – zu Recht; ich sage auch den Grund –, ob man wirklich Gesamtüberleben noch als wirklich relevanten Endpunkt für Myelompatienten nehmen sollte. Gerade bei der Tandem-Transplantation ist das meines Erachtens eine wichtige Frage; denn das Gesamtüberleben schwankt sehr. Da gebe ich Ihnen recht. Das ist in meinen Augen nicht eindeutig. Aber das ereignisfreie Überleben ist im Prinzip bei allen Studien relativ eindeutig. Und gerade in den letzten zehn Jahren sind so viele ... Denn im Gegensatz zu Leukämiepatienten – wenn die rezidivieren, sind sie meist schnell tot – leben die Multiplen-Myelom-Patienten in der Regel nach dem ersten Rezidiv meist noch mal genauso lange wie vorher. Das heißt, weil es diese neuen Medikamente gibt, weiß man bei all diesen Studien nicht: Welche von den neuen, von den progressiven Patienten hatten Zugriff zu den neuen Medikamenten? Wie war die Salvage-Therapie? Und man weiß, dass diese Salvage-Therapie mit neuen Medikamenten Einfluss auf das Überleben hat; das wissen wir alle. Diese Daten existieren eigentlich für keine dieser Studien, obwohl es genau in diesen Zeitraum passt, wo diese Medikamente einigen zur Verfügung standen und einigen nicht. Ich denke, deswegen muss man das zumindest auch als Bias berücksichtigen, was das Überleben angeht.

**Windeler:** Frau Naumann.

**Naumann:** Ich stimme Ihnen völlig zu, dass das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom schwierig ist. Aber andererseits hat auch Cavo in seiner Publikation, als er letztes Jahr die Induktionstherapie vor der Tandem-Transplantation untersucht hat, gesagt: Okay; wir wissen jetzt, unsere Induktion ist definitiv nicht mehr das VAD-Schema. – Aber ob wir wirklich tandem-transplantieren müssen, müsste man noch mal in Studien gucken, da es mit den sehr hohen Remissionsraten am Anfang unklar ist, ob man diese zweite Transplantation noch draufschlägt.

**Kröger:** Aber das ist eine andere Frage. Wenn Sie jetzt neue Substanzen haben, dann muss alles noch mal überprüft werden.

**Naumann:** Ja.

**Kröger:** Das ist in der Medizin so. Wenn es etwas Neues gibt, dann ist das Alte nicht mehr gültig.

**Naumann:** Ja. Aber tatsächlich kann man für die heutigen Patienten auf der Grundlage der verfügbaren Studien keine eindeutigen Aussagen treffen. Das ist leider so, aber es ist so.

**Windeler:** Ich würde gerne noch mal das, was Sie gerade gesagt haben, als Frage auf den Punkt bringen. Es ist offensichtlich so, dass eine Reihe von relevanten Studienergebnissen nicht als Publikation verfügbar sind, um das mal so zu formulieren.

**Kröger:** Noch nicht, muss man sagen.

**Windeler:** Ja, gut; aber zehn Jahre sind dann ... Vor allen Dingen: Wie lange muss man dann warten? „Noch nicht“ ist natürlich immer richtig. – Jetzt ist für mich die Frage, wie Ihre

Einschätzung ist: Halten Sie den Einschluss dieser Studien für relevant? Würde oder würde auch nicht, aber könnte der Einschluss dieser Studien deutlichen Einfluss auf das Bewertungsergebnis haben? Denn Sie wissen, dass das IQWiG Erfahrungen damit hat – und in letzter Konsequenz dann auch gute Erfahrungen –, sehr klar und sehr öffentlich darauf hinzuweisen, dass hier Studiendaten fehlen. Wir warten dann mal ab, ob sie entweder zur Verfügung gestellt werden – wobei natürlich klar ist: Dinge, die zur Verfügung gestellt werden, werden damit öffentlich. Wir werden keine – in Anführungsstrichen – „geheimen Daten“ verwenden können. Wenn sie nicht zur Verfügung gestellt werden, kann man auch darauf hinweisen. Aber die Frage ist natürlich – auch die Frage für uns und für die Intensität der Nachfrage und für die sonstige Positionierung –: Sind diese Studienergebnisse von Relevanz für die Bewertung? Oder würden Sie sagen, das sei nicht relevant, schlecht, was weiß ich für Kriterien? Wie ist da Ihre Einschätzung?

**Kröger:** Ich glaube, der Follow-up ist entscheidend. Der Druck zu publizieren ist erst mal relativ groß, wenn es etwas Neues ist; denn je eher Sie publizieren, umso besser wird Ihr Impact-Faktor. Wenn Sie nachher der Fünfte ist, der das macht, dann kriegen Sie den nicht mehr. Viele Studien, die publiziert sind, sind meines Erachtens auch zu früh publiziert worden. Das heißt, es sind streng genommen Preliminary-Daten, wo eine Nachfolgepublikation wünschenswert wäre, die aber nicht gekommen ist, weil sich keiner mehr dafür interessiert hat. Ob das bei der tandem- und single-autologen eine Rolle spielt, wage ich erst mal zu bezweifeln. Beim Vergleich Allo/Auto halte ich es für sehr wichtig, weil wir wissen, dass die Kurven erst nach drei Jahren aufgrund der Rezidiven einen Unterschied zeigen. Aber für die autologen Transplantationen würde ich verlangen: Richtig valide sind sie erst, wenn sie zumindest auf der Kurve unten die zehn Jahre haben. Dann erst können Sie wirklich sagen, dass es besser ist oder nicht.

**Heyll:** Ich finde, Überlebenszeit ist das Kernargument; denn ich meine, diese Kurven hier von Herrn Goldschmidt zeigen doch, dass Sie eine Transplantation einsparen können. Sie haben trotzdem die gleiche Überlebenszeit. Das heißt, Sie können den Patienten Belastungen ersparen, und Sie können der Krankenkasse immense Kosten ersparen. Ich wüsste also wirklich nicht, wie man nach so einem Ergebnis noch einem Patienten so etwas empfehlen kann – außer vielleicht einer Subgruppe. Das gebe ich ja zu. Da ist ja keine Subgruppenanalyse dabei. Deshalb wissen wir es ja nicht. Aber zumindest für das Gesamtkollektiv kann man das nicht empfehlen. Dann sage ich: Das ist die einzige Studie, die ich kenne, die hier in Deutschland gemacht ist, die Melphalan 1 x versus Melphalan 2 x überprüft. – Ich weiß jetzt nicht, welche Studie Sie meinen, Herr Einsele. Diese HOVON-Studie von Sonneveld ist ja längst publiziert worden.

**Einsele:** Nein, es gibt eine aktuelle, wo letztendlich dieses PAD als Induktionstherapieschema gegen TAD getestet wurde. Dann wurden in der holländischen Gruppe die Einfach-Transplantation, in der deutschen die Tandem-Transplantation und anschließend eine Konsolidierung durchgeführt.

(Heyll: Ja, gut; aber das ist dann ja auch kein randomisierter Vergleich!)

Und es war jetzt mehrfach ein großes Thema auf mehreren internationalen Meetings, dass dort eben die Tandem-Transplantation einen deutlichen Vorteil hatte.

Ich muss auch ganz klar sagen: Ich würde jetzt auch ein bisschen vorsichtig sein; denn Herr Goldschmidt ist jetzt nicht da und kann dazu nicht kommentieren. Ich meine, die aktuellen Protokolle der Heidelberger Studiengruppe enthalten nach wie vor die Doppel-Transplantation. Also muss es auch für Herrn Goldschmidt irgendwo ein Rational geben, die Tandem-Transplantation nicht aufzugeben. Von daher würde ich ganz gerne jetzt nicht Daten von einer Studiengruppe kommentiert und diskutiert haben wollen, wenn der entsprechende Studienleiter, der offensichtlich eine andere Meinung zur Interpretation dieser Studie hat, hier nicht anwesend ist. Da wäre ich sehr vorsichtig.

**Windeler:** Mir ist auch wirklich wichtig: Wir haben uns bisher entschieden, diese Daten nicht zu bewerten, weil wir die Qualität der Studien gar nicht bewerten können. Das ist ja auch genau der Punkt, warum es jetzt auf der Tagesordnung steht. Die Frage – und deswegen auch, ohne die Ergebnisse überhaupt zu diskutieren – ist einfach: Sie kennen die Protokolle der Studien und die Durchführung der Studien. Sie kennen überwiegend, denke ich, die Ergebnisse der Studien. Die sind aber nicht publiziert, also uns im Moment in einer ausreichend qualifizierten Form für die Bewertung nicht zugänglich. So ist der Sachstand – ganz unabhängig, welches Ergebnis. Und jetzt ist die Frage: Sind diese Studien nach Ihrer Einschätzung, was die Qualität angeht, vielleicht auch, was die absehbaren, bekannten Ergebnisse angeht, für die Bewertung von besonderer oder großer oder überhaupt einer Relevanz, sodass wir – das Votum habe ich vorhin schon in einem anderen Tagesordnungspunkt entgegengenommen – uns natürlich um diese Studienergebnisse kümmern würden? Aber die Frage, auf die das Ganze hinausgeht, ist natürlich: Was ist, wenn wir die Studienergebnisse nicht kriegen? Würden Sie dann sagen, die sind so relevant, dass man ohne diese Studienergebnisse gar keine vernünftige Bewertung machen kann? Oder würden Sie sagen, die sind – ich habe vorhin ein paar Kriterien genannt – schlecht, alt, was immer; die Bewertung kann man auch ohne diese Studienergebnisse machen? Ohne die Ergebnisse jetzt im Detail anzugucken und bewerten und interpretieren zu wollen – das ist im Moment gar nicht der Punkt –, aber einfach die Frage Ihrer Einschätzung: Sind diese Studien, die leider nicht publiziert und damit für uns im Moment nicht der Bewertung zugänglich sind, für die Bewertung von Bedeutung oder nicht? – Herr Heyll.

**Heyll:** Ich weiß jetzt überhaupt erst, welche Studie Sie meinen. Das war ein Protokoll, wo man sich aussuchen konnte, ob man 1 x oder 2 x macht. Mit einer prospektiv randomisierten Studie hat das also nichts zu tun, Herr Einsele. Das ist von der Methodik her etwas ganz anderes. Ich weiß jetzt auch, welches Protokoll Sie überhaupt meinen. Das war nicht prospektiv randomisiert, und „Tandem versus einfach“ war auch nicht die Fragestellung dieser Studie.

Das hier ist eine Studie, bei der wir eine Nachbeobachtungszeit von inzwischen über zehn Jahren im Median haben. Das ist genau das Protokoll, das in Deutschland eingesetzt wird. Diese Studie ist in Deutschland durchgeführt worden. Das heißt, ich könnte mir gar nicht vorstellen, welche geeignetere Studie es noch geben könnte, um die Frage „Tandem versus

Single“ zu bewerten, als diese Studie. Die ist auch überreif. Es spricht also doch eigentlich alles dafür, sich die Daten dieser Studie zu besorgen und dann eben auch die spannende Frage anzuschauen: Wie ist das mit der Untergruppe der Patienten, die nicht ausreichend auf die erste Transplantation angesprochen hat? Bestätigt das diese anderen Ergebnisse, dass die dann von einer Tandem-Transplantation profitieren? – Also, ich persönlich würde sagen: Wenn wir diese Daten nicht hinzuziehen, haben wir die entscheidendste und relevanteste Studie einfach nicht berücksichtigt.

**Windeler:** Gut. Das war ein klares Statement. – Herr Einsele.

**Einsele:** Ich würde hier auch mal wieder Herrn Heyll beipflichten. Wir sollten versuchen, von den relevanten Studien Informationen zu bekommen. Man sollte dann, wenn eine Studiengruppe die Ergebnisse nicht zur Verfügung stellen will oder kann, zumindest auch eine Erklärung von dieser Studiengruppe einfordern, warum die Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht für so eine wichtige Analyse und Bewertung zur Verfügung gestellt werden.

Ich wehre mich aber noch mal so ein bisschen dagegen, dass wir sozusagen in Abwesenheit eines Studienleiters Daten diskutieren, die irgendwo aus dem Internet besorgt worden sind, ohne dass der Studienleiter hier vor Ort ist und sich zu diesen Daten kommentierend äußern kann. Ich meine, man muss klar sagen, dass die Heidelberger Gruppe weiterhin die Doppel-Transplantation verfolgt. Es muss irgendwo nachvollziehbare Gründe geben, weshalb die Ergebnisse, die Sie jetzt hier aus dem Internet besorgt haben, von der Studiengruppe anders interpretiert werden. Und ich halte es für ganz wichtig, dass, wenn man Studienergebnisse diskutiert, dann auch ein offizielles Statement der Studiengruppe zu diesen Ergebnissen vorliegt bzw. die Daten, die wir hier diskutieren, dann auch offiziell von der Studiengruppe autorisiert und kommentiert sind. Das wäre also von meiner Seite auch noch mal ein wichtiger Punkt.

**Windeler:** Noch einmal: Die Diskussion und Erörterung der Studienergebnisse ist nicht Gegenstand dieser Erörterung. Wir sollten das – ich stimme Ihnen völlig zu – auch nicht vertiefen. Es geht nur darum, überhaupt an die Daten zu kommen und diese Frage zu beantworten: Ist das wichtig; ist das relevant; lohnt sich das? Wie immer die Ergebnisse aussehen, ist hier nicht Gegenstand.

**Kröger:** Ich denke, es ist relevant, dass man versuchen soll, an die Daten heranzukommen. Wie man sie nachher interpretiert, ist, wie gesagt, eine andere Sache – wobei ich etwas dazusagen muss, weil wir ja immer auf individualisierte Therapie ... Das ist natürlich letztlich das, was wir wollen. Es war ja letztlich bei der französischen Gruppe auch so, dass man versucht rauszukitzeln, wer denn davon profitiert. Aber man muss klar sagen, dass das bei solchen Studiendesigns ja auch nicht die primäre Frage ist. Das heißt, es sind im Nachhinein Subanalysen, die eigentlich von der Power gar nicht primär so gedacht waren. Es hilft uns im klinischen Alltag, sage ich, in der Interpretation. Aber es ist eigentlich nicht die primäre Zielfrage und ist meistens auch im Protokoll nicht so festgelegt. Aber trotzdem ist es wichtig für uns, weil wir dann Patienten rausfiltern können, die vielleicht von der zweiten autologen Transplantation profitieren, und manche, die vielleicht nicht davon profitieren.

**Windeler:** Gibt es zu dieser Frage – verfügbare Studien, Publikationsstatus – jetzt noch weitere Wortmeldungen? – Bitte.

**Herrmann-Frank:** Ja, ich habe noch eine Frage zum Vergleich allogene Transplantation versus autologe Transplantation. Da haben wir heute schon die EBMT-Studie genannt. Herr Einsele, Sie haben in Ihrer Stellungnahme noch darauf hingewiesen, dass sich auch noch eine weitere Studie zu diesem Vergleich im Augenblick zumindest im Publikationsstatus befindet, allerdings ohne sie näher zu bezeichnen.

**Einsele:** Es gibt zwei, die jetzt weiter, sagen wir mal, analysiert werden. Das eine ist eine amerikanische Studie, von der ein erstes Update auf dem ASH gezeigt wurde. Die andere Studie – das ist auch eine Studie unserer Studiengruppe – ist die DSMM-V-Studie, die sich im Augenblick in der Auswertung befindet – wo wir sicher noch ein weiteres Follow-up abwarten wollen, aber wo sich zumindest zum jetzigen Follow-up bereits ein Vorteil im progressionsfreien Überleben zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation abzeichnet. Allerdings werden wir, wie gesagt, diese Daten jetzt noch nicht publizieren, weil ich nach den Erfahrungen der EBMT-Studie einfach davon ausgehe, dass man noch ein weiteres Jahr im Follow-up warten sollte. Aber diese Daten werden wir jetzt für den amerikanischen Hämatologiekongress in Form eines Abstracts zusammenstellen. Diese Daten kann ich Ihnen dann auch zur Verfügung stellen.

**Herrmann-Frank:** Eine Frage noch: Wie lautet die Bezeichnung der amerikanischen Studie? Welche ist das?

**Einsele:** Da müsste ich jetzt ...

**Kröger:** BMT CTN; das ist so eine kurze Studiengruppe. Die ASH-Abstract-Nummer weiß ich nicht. Erstautor war ... War es Stadtmauer?

**Einsele:** Stadtmauer, genau; Stadtmauer, ja.

**Heyll:** Herr Einsele, Entschuldigung; der ASH-Kongress ist ja erst im Dezember. Das heißt also ...

**Einsele:** Ja, gut; aber die Einreichung muss ja im Juli/August erfolgen. – Also, wenn das noch reicht ...

**Heyll:** Ja, gut. Ich meine, das ist jetzt die Frage, wenn Sie sagen ... Ich finde ja auch die Studie wichtig. Und wir brauchen auch noch die Goldschmidt-Daten. Es ist jetzt die Frage, ob wir da nicht lieber abwarten, bis Herr Goldschmidt seine Daten liefert und bis Sie Ihre Daten liefern, bevor wir dann das übrige Gutachten machen, als wenn wir das jetzt übers Knie brechen und relevante Daten nicht haben. Also, ich finde das problematisch.

(Einsele: D'accord! – Kröger: Es gibt immer wieder neue!)

**Windeler:** Wobei man ein bisschen gucken muss, wer der Hase und wer der Igel ist. Also, es ist klar, dass das IQWiG einen Auftrag hat und diesen Auftrag im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses bearbeitet. Wir werden jetzt insbesondere an die Studiengruppe in Heidelberg herantreten, sie darum bitten, die Daten zur Verfügung zu stellen, sie aber natürlich auch auf die Zeitlimitation hinweisen. Sie haben mehrmals auf den Zehn-Jahres-Zeitpunkt hingewiesen. Irgendwie würde man sich also schon vorstellen, dass es dort Auskunftsfähigkeit etwa über die Grundlage und Methodik der Studie gibt. Das hängt ja gar nicht vom Follow-up ab. Wir werden uns also schon darum bemühen, möglichst zügig an die Daten zu kommen. Aber wir werden uns jetzt auch nicht von irgendwelchen konkreten Autoren in Amerika, Holland oder wo auch immer in der Bearbeitung des Auftrags dadurch verträsten lassen können, dass die uns meinetwegen ankündigen: Im April nächsten Jahres liegen die Ergebnisse vor. – Das nehmen wir dann interessiert zur Kenntnis und können es in den Bericht hineinschreiben; aber es kann dann nicht Grundlage der Bewertung sein.

Wie jetzt der weitere konkrete zeitliche Ablauf ist, werden wir jetzt noch mal genauer analysieren. Möglicherweise ergibt sich dann einfach ganz normal noch ein Zeitfenster, das auch den Studiengruppen und den Anfragenden noch erlaubt, die Daten zu liefern. Davon gehe ich eigentlich aus. Aber das wird natürlich jetzt nicht eine Frage von ein oder zwei Jahren oder so etwas sein können, sondern höchstens von Monaten.

Gibt es zu diesem konkreten Thema noch Wortmeldungen? – Gibt es weitere Wortmeldungen zum Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“; etwas, was Sie immer schon mal hier sagen wollten, oder gerade jetzt? – Das sehe ich nicht. – Doch, jetzt Herr Kröger.

**Kröger:** Ich muss noch mal auf den Punkt zurückkommen, dass Sie in Ihrer Begutachtung solche dezidierten Empfehlungen aussprechen. Was Sie hier gemacht haben, ist ja mehr wie eine Bewertung, finde ich. Und da fehlt mir irgendwie die Grundlage. Zum Beispiel ist mir nicht klar, warum Sie das mit der reduzierten Konditionierung gesagt haben. Auch aus den Gutachten wird nicht klar, warum es so ist.

**Heyll:** Entschuldigung; da muss ich ein bisschen das IQWiG in Schutz nehmen. Es gibt eine gleichlautende Empfehlung von der EBMT: nur dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle.

**Kröger:** Ja, gut; aber das IQWiG soll keine Empfehlungen abgeben.

**Heyll:** Ich sage ja nur: Die interpretieren das deshalb so, weil die bei der myeloablativen Konditionierung eine extreme Exzessmortalität hatten. Die Daten aus Seattle kennen Sie ja. Die haben ein Fünf-Jahres-Überleben von unter 10 %. Die sind Ihnen ja bestens bekannt, Herr Kröger. Und aus diesen Daten haben die das dann abgeleitet und gesagt: Das sollte man nicht machen; wenn man es überlegt, dann sollte man es dosisreduziert machen. – Ich glaube, das ist die Grundlage, auf die Sie sich beziehen.

**Windeler:** Herr Großelfinger.

**Großelfinger:** Es ist natürlich schade, dass Sie das nicht nachvollziehen können. Diese Aussage im Fazit – das sind Bewertungen – fasst letztlich die Ergebnisse dieses konkreten

Berichts und der Studien zusammen, die wir in diesen Bericht eingeschlossen haben. Und ich denke, da war beim Votum bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation ohne die reduzierte Form von den Ergebnissen her schon sehr klar der Nachteil zu sehen. Das mündet dann eben in diese Fazit-Passage, die Sie angesprochen haben.

**Kröger:** Ja, gut; dann muss ich aber sagen: Dann haben Sie schlecht recherchiert. Dann haben Sie zum Beispiel den Zeitfaktor nicht berücksichtigt. Jetzt sagen Sie mir mal, welche myeloablative Therapiestudie nach 2000 überhaupt stattgefunden hat. Die Daten, die Sie zitieren, beziehen sich alle auf Transplantationen im letzten Jahrtausend. Diese Patienten sind im letzten Jahrtausend transplantiert worden. Und es gibt Arbeiten – das habe ich Ihnen auch geschickt –, wonach die therapiebedingte Mortalität in den letzten zehn Jahren oder im letzten Jahrzehnt signifikant abgenommen hat. Das heißt: Ich will es ja nicht falschreden. Aber Sie suggerieren da irgendetwas, was für die Community nicht korrekt ist. Wir haben jetzt eine myeloablative Studie gemacht. Dieselbe, die Herr Heyll da zitiert! Das war eine dosisreduzierte. Die ist jetzt fertig. Und das war eine myeloablative; fast dieselbe Patientenpopulation. Die Daten sind viel besser. Das werten wir jetzt aus. Das dauert natürlich. Vielleicht wird es auch zum ASH noch etwas. Aber ...

**Heyll:** Das sind doch ganz aktuelle Erkenntnisse. Die kann doch das IQWiG noch nicht haben.

**Kröger:** Ja, natürlich kann es die nicht haben. Aber wenn man das empfiehlt ...

**Heyll:** Das sind die Daten, die es bisher gab, Herr Kröger. Die kommen aus Seattle, und die sind katastrophal.

**Kröger:** Lassen Sie doch das IQWiG reden. Das IQWiG hat ja geschrieben. – Was mich nur stört, ist Folgendes: Das IQWiG sagt, sie sollen es in Studien machen. Das finde ich noch okay. Aber dass es sagt, wie diese Studien gemacht werden, das finde ich nicht korrekt; denn das berücksichtigt nicht die Entwicklung. Sie können ja gar nicht übersehen, wie die Entwicklung ist. Man kann höchstens sagen: im Rahmen von Studien. Aber man kann nicht sagen: in Studien nur das oder nur das. Dann ist es ja keine Studie mehr. Verstehen Sie? Entweder ...

**Heyll:** Ich glaube, es wird Ihnen keiner verbieten, Herr Kröger, da eine Studie mit myeloablativer Konditionierung zu machen.

**Kröger:** Ich störe mich nur an der Formulierung.

**Windeler:** Herr Großelfinger, wollen Sie es noch mal kommentieren?

**Großelfinger:** Kurzes Statement dazu: Dass wir da schlecht recherchiert haben, wie Sie es ausdrücken, kann ich jetzt nicht sehen. Da müsste man schon konkreter sagen, wo die Recherche jetzt nicht wirklich umfassend systematisch gewesen sein soll. Und dass wir mit den Netz an Recherchestrategien, das wir ausgelegt haben, nur diese Studien gefunden haben, ist ja jetzt eigentlich nicht unser Problem, sondern es ist offensichtlich so, dass die

Studienaktivität hier bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation erheblich nachgelassen hat. Auch an den Transplantationszahlen, die in den Transplantationsregistern über die Jahre hin gelistet sind, sieht man ja sehr deutlich, dass in den Jahren, in diesem Zeitraum, von dem wir reden, da ein massiver Rückgang stattgefunden hat.

**Einsele:** Sie meinen jetzt der myeloablativen?

**Großelfinger:** Ja.

**Einsele:** Oder insgesamt? – Der myeloablativen.

**Großelfinger:** Insofern geben wir die Studienlage wieder, die wir hier gefunden haben; was übrigens – wir diskutieren ja jetzt den Vorbericht – ja noch mal durch Nachrecherche für den Abschlussbericht aktualisiert wird.

**Einsele:** Vielleicht sollten Sie unbedingt auch noch eine schöne Arbeit erwähnen, die wir beide zusammen verfasst haben.

(Heiterkeit)

Da haben wir eine wirklich intensive Konditionierungstherapie verwendet. Und diese Studie zeigt, dass die Patienten, die in eine komplette Remission gekommen sind, nach einer allogenen Transplantation bei einer intensiven Konditionierung zu 60 % nach zwölf Jahren noch krankheitsfrei sind. Und das ist doch ein Superergebnis, glaube ich.

**Kröger:** Ja, das waren wenige Patienten; 20 Patienten oder 17 Patienten. Deswegen weiß ich nicht, ob es hier relevant ist.

Aber ich störe mich nur daran, wie Sie versuchen zu sagen: Studien, aber die Studien dann so. Das ist es. Denn die Freiheit der Forschung ist auch die Freiheit der Studien. Die ist frei. Da können Sie sagen, was Sie wollen. Sie können höchstens sagen: Studien, ja oder nein; Versorgungsforschung oder Studien. Aber Sie können nicht sagen: Studien, und die dann nur so. Das ist verkehrt. Dagegen wehre ich mich.

**Windeler:** Ich kann das im Grundsatz nachvollziehen. Andererseits kann man natürlich „Studien ja, nein“ sagen. Das könnte das IQWiG wie jede andere Institution immer irgendwohin schreiben. Ich glaube schon, dass man vom IQWiG förmlich erwarten würde – andere Experten würden das auch so formulieren –: Wenn ihr denn jetzt Studien vorschlagt, dann sagt uns doch bitte, welche Studien oder jedenfalls in welchen Problembereichen ihr haben wollt. – Insofern würde ich diese Interpretation, die aufgrund von aktueller Literaturrecherche dann denkbar auch noch überarbeitet und geändert werden kann, jetzt auch so verstehen, dass man eben darauf hinweist, an welchen Stellen es wichtigen Klärungsbedarf gibt. Ich würde mich als Sachverständiger davon jetzt nicht so angesprochen fühlen zu sagen, dadurch werde die Freiheit der Forschung beschnitten. Das ist weder die Legitimation noch die Aufgabe und noch nicht mal der Anspruch des IQWiG.



(Einsele: Das hoffe ich, ja!)

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei allen Gästen sehr herzlich für ihre Anwesenheit. Durch stringente Diskussion, Fragestellungen und Beantwortungen sind wir etwas eher fertig geworden. Soweit ich das einschätze, ist noch ein Imbiss vorbereitet, sodass Sie sich noch stärken können. Ansonsten wünsche ich Ihnen eine gute Heimreise. – Danke.

(Beifall)

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Deutsche Krankenhausgesellschaft.....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Kompetenz Centrum Onkologie, MDK Nordrhein.....</b>	<b>A 7</b>
<b>A1.3 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik und         Poliklinik für Stammzelltransplantation.....</b>	<b>A 25</b>
<b>A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen .....</b>	<b>A 30</b>
<b>A 2.1 Einsele, Hermann .....</b>	<b>A 30</b>
<b>A2.2 Naumann, Frauke; Schnell, Roland .....</b>	<b>A 34</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Deutsche Krankenhausgesellschaft**

#### **Autoren:**

Brenske, Michael

Dippmann, Anja Katharina

Krummrey, Gert



DEUTSCHE  
KRANKENHAUS  
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
-IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht N05-03C-  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Dillenburgstr. 27  
51105 Köln

Bundesverband  
der Krankenhausträger  
in der Bundesrepublik  
Deutschland

Unser Zeichen

Telefon  
Durchwahl +49 (0) 30 3 98 01 -

Telefax  
+49 (0) 30 3 98 01 -

Datum

Dez. V

15.02.2011

### **Stellungnahme der DKG zum Vorbericht N05-03C "Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom"**

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,  
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zu obengenanntem Vorbericht Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, Nr. 1 SGB V am 15.3.2005 mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt; die Priorisierung der Indikation Multiples Myelom erfolgte am 26.9.2005. Der Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der Stammzelltransplantation bei o. g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen berichtet für das Jahr 2009 über 1208 autologe Ersttransplantationen (entspricht 46,6% aller autologen Stammzellerstransplantationen desselben Jahres) und 175 allogene Ersttransplantationen (entspricht 7,4% aller allogenen Stammzellerstransplantationen desselben Jahres) bei Patienten mit Multiplem Myelom. Aus diesen Zahlen lässt sich ableiten, dass es sich beim Multiplen Myelom um eines der Hauptindikationsgebiete der Stammzelltransplantation in Deutschland handelt. Dem Institut obliegt eine hohe Verantwortung für eine differenzierte Bewertung, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich beim Multiplen Myelom um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Der jetzt vorgelegte Vorbericht beruht auf einer methodisch hochwertigen Literaturrecherche und hat bereits Anregungen aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan aufgenommen.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Vorbericht des Instituts wie folgt Stellung:

- In Kapitel 1 (Hintergrund) vermissen wir genauere Erläuterungen zur Entität des Multiplen Myeloms. Wie auf Seite 133 im ersten Absatz angemerkt, „...erscheint das Multiple Myelom nicht als eine zytogenetisch einheitliche Erkrankung“. Aus den Leitlinien der DGHO und NCCN sowie Einzelpublikationen [Zhan 2006, Raab 2010] ist zu entnehmen, dass das Multiple Myelom als Entität auch Formen vielfältiger zytogenetischer Aberrationen umfaßt; bestimmte tumorgenetische Marker sind hierbei vergesellschaftet mit aggressiver Krankheitsprogredienz [Barlogie 2004]. Aus dieser von Ihnen angesprochenen heterogenen Natur des Multiplen Myeloms resultieren dezidierte Therapieempfehlungen, in denen verschiedene Therapieoptionen in unterschiedlichen Krankheitsstadien (z.B. Ersttherapie, Rezidiv, therapierefraktär) und Fallkonstellationen zum Einsatz kommen. Nicht zuletzt deshalb wird daher in der NCCN-Leitlinie und in aktuellen Publikationen [San-Miguel 2008, Ludwig 2010] auf die Sinnfälligkeit eines risiko-adaptierten Therapieansatzes und individualisierter Behandlung beim Multiplen Myelom hingewiesen, um das bei diesem komplexen Krankheitsbild notwendige partikuläre Patientenmanagement realisieren zu können. Dieser Umstand ist eng verknüpft mit dem Nutzen und dem Bedeutungsgewicht der Methode der Stammzelltransplantation. So kann die allogene Stammzelltransplantation beispielsweise beim Rezidiv für bestimmte Patientenkollektive eine letzte therapeutische Option darstellen [Shimoni 2010]; zusätzlich hat bislang nur die allogene Stammzelltransplantation die Potenz zur Kuration.
- Untermuert wird dieser Paradigmenwechsel hin zu einer individualisierten Therapie auch von mehreren aktuellen Studien, die die genetische Disposition Erkrankter und die Zytogenetik der Tumorzellen untersuchen [NCT 00898040, NCT 00898066] bzw. Publikationen [San Miguel 2008], die ebenfalls die Transformation der Behandlungsalgorithmen hin zu einer individualisierten Therapie beobachten. Bereits in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan vom 05.07.2007 hatten wir unsererseits auf die Notwendigkeit hingewiesen, Risikofaktoren für Subgruppen in die Methodenbewertung einzubeziehen. Wünschenswert wäre, die relevanten Erkenntnisse des Vorberichts auch im Zusammenhang mit der Bedeutung für Hochrisikopatientenkollektive und die bestehenden dezidierten Therapieschemata zu diskutieren.



- Insbesondere mit den als neue Substanzen bzw. „novel agents“ bezeichneten Medikamenten wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid stehen der ehemaligen „Standard-Induktionstherapie“ Vincristin-Doxorubicin-Dexamethason (VAD) beim Multiplen Myelom nun überlegene Substanzkombinationen [Ludwig 2010] zur Verfügung, die der VAD-Kombination mittlerweile auch in aktuellen Leitlinien [BCSH+UKMF] als erste Wahl gleichkommen bzw. diese abgelöst haben. Eine effizientere Induktionstherapie kann auch für die nachfolgende allogene Stammzelltransplantation optimalere Bedingungen und die Möglichkeit zur dosisreduzierten und damit therapiemortalitätsreduzierten Konditionierungstherapie schaffen. Insofern birgt die allogene Stammzelltransplantation in Synergie mit beispielsweise den neuen Substanzen prinzipiell die Therapiepotenz für eine Langzeitremission bzw. Heilung. In diesem Zusammenhang sind intensive Forschungsaktivitäten zu verzeichnen [NCT 00948922, NCT 00702247, NCT 00599495], die unterstreichen, welche Reichweite auch die medizinische Wissenschaft offenbar in dieser Synergie vermutet. Wir bitten daher zu prüfen, inwiefern Erkenntnisse aus diesbezüglichen Studienaktivitäten noch in den Bericht einbezogen werden können.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen  
Der Hauptgeschäftsführer  
Im Auftrag



Dr. med. M. Brenske  
stellvertretender Geschäftsführer  
Dezernat Medizin



Dr. med. A. K. Dippmann  
Referentin  
Dezernat Medizin



Dr. med. G. Krummrey  
Referent  
Dezernat Medizin

## Literatur:

Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G et al. 2004. Treatment of multiple myeloma. Blood; 103(1): 20-32

British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF) BCSH and UKMF Guidelines on the Management and Diagnosis of Multiple Myeloma Sept 2010  
[http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA\\_Mngmt\\_GUIDELINE\\_REVISION\\_Sept\\_2010.pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf)

DGHO Leitlinie Multiples Myelom. Version 2.0: Juli 2010. <http://www.dgho.de/onkopedia/Multiples%20Myelom>

Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. 2010. Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective. The Oncologist, Jan; 15 (2): 6-25.

NCCN clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma Version 1.2011 (20101222) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)

NCT 00948922, NCT 00702247, NCT 00599495, NCT 00898040, NCT 00898066; <http://clinicaltrials.gov>

Raab MS, Goldschmidt H. 2010. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms. Arzneimitteltherapie 28:305-16

San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, et al. 2008. Individualizing treatment of Patients with myeloma in the Era of Novel Agents. Journal of Clin Onc June 1; 26; (16): 2761-6

Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, et al. 2010. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. Cancer Aug 1; 116 (15):3621-30

Zhan F, Sawyer J, Tricot G. 2006. The role of cytogenetics in myeloma. Leukemia.;20(9):1484-1486.



## **A 1.2 Kompetenz Centrum Onkologie, MDK Nordrhein**

### **Autoren:**

Heyll, Alex



**MDK  
Nordrhein**

Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein  
Geschäftsführung: W. Machnik, PD Dr. med. H. P. Buszello

MDK Nordrhein · KC Onkologie · Postfach [redacted] · [redacted] Düsseldorf

Institut für Qualität  
und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
IQWiG  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Ihr(e) Zeichen / Nachricht vom  
**Berichte@IQWiG.de**

Unsere E-Nummer

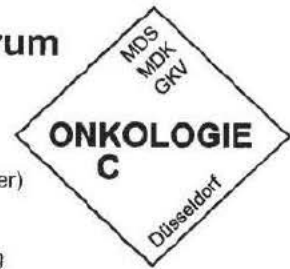
**KC Onkologie  
E.-Nr. 016899/2011**

## Kompetenz Centrum Onkologie

Prof. Dr. med. A. Heyll (Leiter)  
Dr. med. K.-P. Thiele (siellv. Leiter)  
Dr. med. B. Zimmer MPH  
Dr. med. T. Wehkopf MSc  
Dr. med. A. Niederste-Hollenberg  
Dr. med. P. Schüller

Postanschrift: Hausanschrift:  
[redacted] Düsseldorf [redacted] Düsseldorf

Telefon: 0211 13 82- [redacted]  
Telefax: 0211 13 82- [redacted]  
E-Mail: [redacted]@kconkologie.de  
Internet: www.kconkologie.de



Ihr(e) Zeichen / Nachricht vom	Unsere E-Nummer	Unser Zeichen	Auskunft erteilt	Datum
<b>Berichte@IQWiG.de</b>	<b>KC Onkologie E.-Nr. 016899/2011</b>	260.01 He /is /rü	Prof. Dr. Heyll	09.02.2011 Korrektur 11.02.11

## Stellungnahme

**zum Vorbericht des IQWiG „Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom“  
Auftrag N0-03C, Version 1.0, Stand 11.01.2011**

### Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Bewertung des Nutzens der zweifachen autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur einfachen autologen Stammzelltransplantation .....</b>	<b>2</b>
1.1	Auswahl der Studien .....	2
1.2	Bewertung der IFM 94-Studie, Attal M et al., 2003 .....	6
1.3	Untergruppenanalysen .....	6
<b>2</b>	<b>Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Altersgrenze in der Empfehlung der Fachgesellschaft zur autologen Stammzelltransplantation von Myelompatienten.....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Verschiedenes.....</b>	<b>13</b>
4.1	Relevante Endpunkte für die Nutzenbewertung.....	13
4.2	Vorschläge zu redaktionellen Verbesserungen .....	13
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>16</b>

Lieber Herr Prof. Windeler,

das wie immer umfassend recherchierte und in seiner Bewertung sorgfältig abgewogene Gutachten des IQWiG bildet nach Meinung des KC Onkologie eine geeignete Grundlage für die Beratungen im G-BA.

Allerdings halten wir in einigen Punkten eine Überarbeitung für notwendig.

## **1 Bewertung des Nutzens der zweifachen autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur einfachen autologen Stammzelltransplantation**

In verschiedenen Stellen des IQWiG-Gutachtens wird festgestellt, dass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation ableiten lässt. Ergänzend wird ausgeführt, dass sich dieser Hinweis auf einen Zusatznutzen auf ein heute nicht mehr empfohlenes Therapieprotokoll für die einfache autologe Stammzelltransplantation bezieht.

Diese Bewertung findet sich u. a. in der Kurzfassung auf Seite v und viii sowie im Abschnitt 5.3.3.1, Seite 35 und im Abschnitt 5.3.5 auf Seite 42.

Einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für das Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Patienten zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation ist für uns nicht erkennbar, in diesem Punkt können wir die Bewertung des IQWiG nicht nachvollziehen.

### **1.1 Auswahl der Studien**

Es gibt nur eine Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil für eine Behandlung mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation (auch als Tandemtransplantation bezeichnet) im Vergleich zur einfachen Anwendung dieser Behandlung nachweisen konnte (IFM94-Studie; Attal M et al., 2003). In 4 weiteren Studien, die zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden, ließ sich ein entsprechender Überlebensvorteil zugunsten der autologen Zweifachtransplantation nicht nachweisen (Bologna 96-Studie, Cavo M et al., 2007; GMMG-HD2-Studie, Goldschmidt H et al., 2005; HOVON 24-Studie, Sonneveld P et al., 2005; MAG 95-Studie, Fermand JP et al., 2003). Maßgeblich für die Nutzenbewertung ist deshalb die Auswahl der Studien. Je mehr Studien zusätzlich zur Attal-Studie in die Analyse einbezogen werden, umso ungünstiger wird das Ergebnis für die Nutzenbewertung der Tandemtransplantation.

Das IQWiG hat sich zu einer sehr restriktiven Auswahl entschieden, für die nur Studien akzeptiert wurden, deren Auswertung als Vollpublikation vorlag. Dieses Kriterium traf nur für die Studien von Attal, Cavo und Sonneveld zu. Die Studie von Sonneveld wurde aus formalen Gründen ausgeschlossen (keine zweifache Gabe autologer Stammzellen), obwohl auch die erste Behandlung trotz des Verzichts auf eine Stammzellgabe einer Hochdosistherapie (Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>) entsprach (siehe unten).

Ein anderes Vorgehen hatten Kumar A et al., (2009) gewählt, die in eine Metaanalyse zur Nutzenbewertung der autologen Tandemtransplantation bei Myelompatienten auch die übrigen Studien eingeschlossen hatten (die zunächst in die Metaanalyse eingeschlossene Studie von Abdelkefi et al. wurde später wieder von Redaktion und Autoren zurückgezogen). Kumar A et al. gelangen durch ihre Metaanalyse zu der Bewertung, dass durch zweifache autologe Stammzelltransplantation im Vergleich zur einfachen Anwendung dieser Behandlung kein Vorteil im Gesamtüberleben oder ereignisfreien Überleben erreicht werden kann.

Die erzielte Ansprechrate nach Tandemtransplantation ist zwar höher, andererseits ist Tandemtransplantation aber mit einem signifikanten Anstieg der behandlungsbedingten Sterblichkeit (TRM) verbunden. Diese Metaanalyse wurde sehr lebhaft diskutiert, einer der Diskussionsbeiträge beschäftigte sich auch mit der Frage der sachgerechten Auswahl der Studien für die Metaanalyse. Von einem Diskutanten wurde die IQWiG-Position vertreten und gefordert, nur Studienauswertungen zu berücksichtigen, die als Vollpublikation erschienen sind. Die Autoren stellen dazu fest, dass nach ihrer Bewertung sämtliche Studien eingeschlossen werden sollten, da sonst die Gefahr einer Verzerrung besteht. Es sei bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit für Studien mit einem positiven Ergebnis veröffentlicht zu werden, deutlich größer sei als bei Studien mit einem negativen Ergebnis. Sie berufen sich u. a. auf die „Cochrane Collaboration Guidelines“, die ebenfalls aus diesem Grunde empfehlen, auch Abstract-Publikationen zu berücksichtigen (Kumar A et al., 2009a).

Das größte Problem für die Auswahl der Studien für die Nutzenbewertung der Tandemtransplantation stellen nach Bewertung des KC Onkologie die erheblichen Unterschiede der miteinander verglichenen Therapiekonzepte dar. Dieses Problem wurde im IQWiG-Bericht im Diskussionsteil auf Seite 137 angesprochen. Dort wurde z. B. festgestellt, dass die Studie von Sonneveld et al. ausgeschlossen wurde, obwohl sie inzwischen auch als Vollpublikation vorliegt, da sowohl im Kontrollarm als auch im Interventionsarm Melphalan  $2 \times 70 \text{ mg/m}^2$  ohne anschließende autologe Stammzelltransplantation eingesetzt wurde. Somit war formal im Interventionsarm die Bedingung einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation nicht erfüllt. Allerdings wurde auch in der vom IQWiG eingeschlossene Studie von Attal et al.  $140 \text{ mg/m}^2$  im Interventionsarm verabreicht. Der einzige Unterschied war lediglich, dass die Dosis in diesem Fall auf einmal verabreicht wurde und anschließend autologe Stammzellen gegeben wurden. Trotzdem handelt es sich auch hier um eine nicht-myeloablative Konditionierung, so dass die anschließende Stammzellgabe den Charakter eines „stem cell support“ hatte, also nur zur Beschleunigung der Regeneration der Hämatopoese gegeben wurde und eine myeloablative Konditionierung mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ebenfalls nicht vorgelegen hatte.

Bei Betrachtung der verschiedenen Studiendesigns wäre es nach Bewertung des KC Onkologie sinnvoll, die Studien auszuwählen, die in Deutschland üblicherweise eingesetzte Protokolle untersucht haben und somit für die Versorgung in Deutschland relevant sind. In Deutschland wird aktuell bei Tandemtransplantation jüngerer Patienten praktisch ausschließlich  $2 \times \text{Melphalan } 200 \text{ mg/m}^2$  eingesetzt, bei älteren Patienten oder bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Melphalan  $100 - 140 \text{ mg/m}^2$ . Betrachtet man unter dem Blickwinkel der deutschen Versorgung die zur Verfügung stehenden Studien, ist sicher die von Goldschmidt H et al. die relevanteste, da diese exakt das in Deutschland eingesetzte Protokoll untersucht (Vergleich einer einmaligen Gabe von Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation mit zweifacher Anwendung dieser Behandlung im Abstand von 2 bis 3 Monaten). Zudem wurde diese Studie in Deutschland durchgeführt. Ebenfalls noch relevant erscheint die Studie von Cavo M et al.. In dieser Studie wurde im Kontrollarm ebenfalls Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eingesetzt. Im Interventionsarm wurde dieses Protokoll nur bei der ersten Transplantation gegeben. Bei der zweiten Transplantation wurde Melphalan  $120 \text{ mg/m}^2$  und zusätzlich Busulfan  $12 \text{ mg/kg}$  eingesetzt. Da Busulfan und Melphalan Strukturanaloga sind und eine sehr ähnliche Wirkung besitzen, dürfte der Unterschied zur Gabe von Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  nicht sehr groß sein. Alle anderen Studien sind eher irrelevant, da sie sämtlich im Interventionsarm Ganzkörperbestrahlung eingesetzt haben (Attal M et al., 2003; Sonneveld P et al., 2007; Femand JP et al., 2003). Zutreffend wurde im IQWiG-Bericht darauf hingewiesen, dass durch eine vergleichende Studie (Moreau P et al., 2002, im allgemeinen Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichtes Nr. 81) festgestellt worden war, dass bei autologer Stammzelltransplantation von Myelompatienten Ganzkörperbestrahlung im Vergleich zu Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  mit einem ungünstigeren Behandlungsergebnis verbunden ist. Es liegen auch Metaanalysen des EBMT-Registers vor, die ebenfalls belegen, dass der Einsatz von Ganzkörperbestrahlung in der Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation von Myelompatienten zu un-

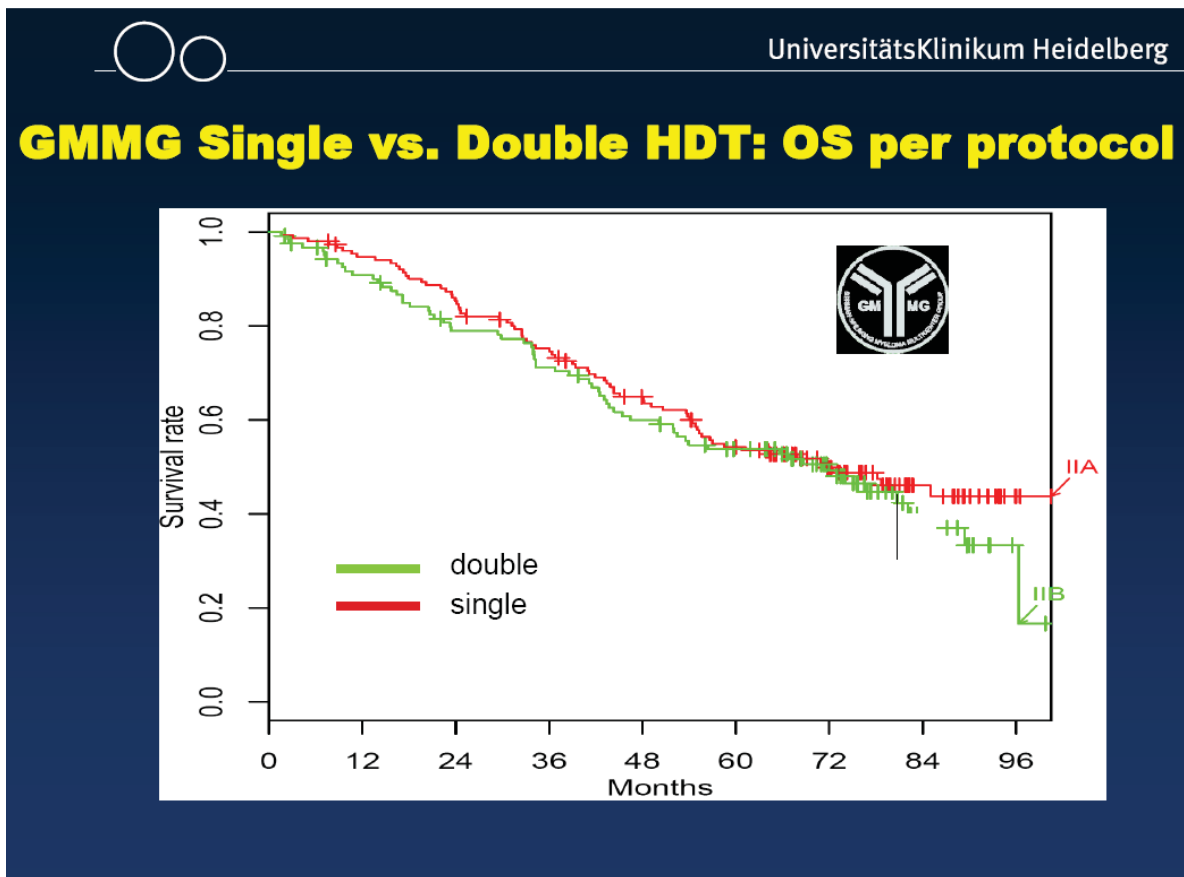
günstigeren Behandlungsergebnissen führt (u. a. Morris C et al., 2004). Nachdem somit eindeutig ist, dass die Anwendung von Ganzkörperbestrahlung vor autologer Stammzelltransplantation bei Myelompatienten mit unterlegenen Behandlungsergebnissen verbunden ist, können Studien, die zur Konditionierung Ganzkörperbestrahlung eingesetzt haben, nicht mehr als relevant für die aktuelle Versorgung in Deutschland angesehen werden.

Betrachtet man nur die beiden Studien, die identisch oder weitgehend identisch mit dem in Deutschland zur Tandemtransplantation eingesetzten Protokoll sind, ergeben beide keinen Hinweis für einen Überlebensvorteil zugunsten der Behandlung mit autologer Zweifachtransplantation. Da es sich um eine palliative Therapie handelt ist das entscheidende Kriterium für den Patientennutzen Gesamtüberleben und nicht ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben.

Die Auswertung der Studie von Cavo M et al. 2007 (im allgemeinen Literaturverzeichnis des IQWiG-Gutachtens Nr. 51), in die 321 Patienten eingeschlossen wurden, liegt als Vollpublikation vor. Nach 7 Jahren zeigte sich bei einer medianen Nachbeobachtung von fast 5 Jahren (55 Monate) ein geringer numerischer, statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil für den Kontrollarm mit einfacher Transplantation (Überlebensrate nach 7 Jahren 46 % versus 43%), während die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm mit Tandemtransplantation etwas günstiger war (65 versus 71 Monate,  $p=0,90$ ). Der Grund, dass sich der signifikante Vorteil im rezidiv- bzw. ereignisfreien Überleben für den Tandemtransplantationsarm nicht in einen Vorteil im Gesamtüberleben überträgt, liegt in einem tendenziell kürzeren Überleben im Tandemtransplantationsarm nach Rezidiveintritt (Median 32 versus 25 Monate,  $p=0,19$ ). Bei 33 % der Patienten im Kontrollarm mit einfacher Transplantation und bei 10 % der Patienten im Tandemtransplantationsarm war nach Rezidiv bzw. Progression in der Zweitlinie Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eingesetzt worden. Die klinisch relevante Frage lautet also, ob man mit einer einfachen Gabe von Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> mit autologer Stammzelltransplantation und der Option, diese Therapie im Rezidivfall bei geeigneten Patienten zu wiederholen, eine vergleichbare Überlebenszeit erreichen kann, wie mit einer initialen Tandemtransplantation. Diese Frage wurde von der Cavo-Studie positiv beantwortet.

Die Studie von Goldschmidt H et al liegt noch immer nicht als Vollpublikation vor und belegt erneut den Publikations-Bias zugunsten von Studien mit einem „positiven“ Ergebnis. Die vom KC Onkologie ermittelten, aktuellsten Auswertungen sind im Internet veröffentlichte Folien zu einem Vortrag von H. Goldschmidt, Uniklinik Heidelberg vom 23.10.2010 ([http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische\\_klinik/Abteilung\\_5/docs/-Veranstaltungen/MM\\_Tage/Heidelberger\\_Studien\\_Goldschmidt.pdf](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_5/docs/-Veranstaltungen/MM_Tage/Heidelberger_Studien_Goldschmidt.pdf), gefunden am 1.2.2011). Die Patienten für die GMMG-HD2-Studie wurden zwischen November 1998 und Februar 2002 rekrutiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt deshalb ca. 10 Jahre, so dass eine ausreichend sichere Bewertung für den Endpunkt Überleben möglich ist. Insgesamt wurden 480 Patienten eingeschlossen. Diese Studie wurde in Deutschland durchgeführt und untersucht wurde das in Deutschland üblicherweise zur Tandemtransplantation eingesetzte Protokoll (2 x Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> mit autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zur einfachen Anwendung dieser Behandlung. Zur Auswertung der Überlebenszeit wurde folgende Abbildung veröffentlicht:





Genau wie bei der Cavo-Studie verlaufen die Überlebenskurven zunächst weitgehend parallel, während bei längerer Nachbeobachtung (hier nach etwa 80 Monaten) Patienten mit einer Einfachtransplantation tendenziell günstiger abschneiden. Genau wie in der Cavo-Studie dürfte, insbesondere im Kontrollarm mit einfacher autologer Stammzelltransplantation, ein relevanter Anteil von Patienten nach Rezidiveintritt in der Zweitlinientherapie erneut Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> mit autologer Stammzelltransplantation erhalten haben. Diese Studie belegt deshalb in völliger Übereinstimmung mit der Cavo-Studie, dass mit einfacher Gabe von Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> mit autologer Stammzelltransplantation mit der Option bei geeigneten Patienten im Falle eines Progresses bzw. Rezidivs diese Behandlung wiederholen zu können, eine mindestens vergleichbare Überlebenszeit wie mit der primären Tandemtransplantation erreicht werden kann.

Diese Feststellung ist für die Versorgung sehr relevant. Den betroffenen Patienten können die mit der zweiten Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation verbundenen Belastungen und Risiken erspart werden und die GKV kann von Kosten für eine medizinisch nicht notwendige, teure Behandlung entlastet werden. Es wäre deshalb für die Beratungen im G-BA wichtig, auch eine eindeutige Antwort des IQWiG zu dieser Fragestellung im Gutachten zu finden.

Wir empfehlen dringend, dass das IQWiG Kontakt mit Herrn Prof. Goldschmidt, Uniklinik Heidelberg aufnimmt und ihn bittet, für das IQWiG-Gutachten die Daten der GMMG-HD2-Studie zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der langen Nachbeobachtung müsste sicher bewertet werden können, ob mit der Tandemtransplantation ein Überlebensvorteil erreicht werden kann oder nicht. Gleichzeitig könnte eine Untergruppenanalyse durchgeführt werden, um zu bestätigen oder zu widerlegen, dass der Nutzen der Behandlung mit einer Tandemtransplantation vom Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation abhängt (siehe Abschnitt 1.3). Diese Erkenntnisse sind von großer Relevanz für

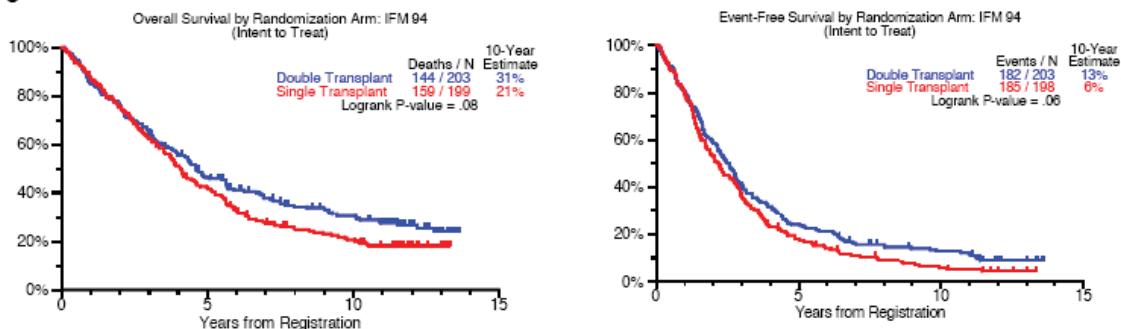
die Sicherung von Qualität und Wirtschaftlichkeit bei der Behandlung jüngerer Myelompatienten in Deutschland. Auch aus ethischen Gründen ist es nicht zu verantworten, diese Auswertung weiter zurückzuhalten und somit Patienten entweder unnötig den Risiken und Belastungen einer Tandemtransplantation auszusetzen oder diesen Patienten bzw. einer Untergruppe von Patienten durch Verzicht auf die Tandemtransplantation einen Überlebensvorteil vorzuenthalten.

### 1.2 Bewertung der IFM 94-Studie, Attal M et al., 2003

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass in dieser Studie sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsarm Ganzkörperbestrahlung eingesetzt wird und dieses Protokoll aufgrund der seit mindestens 6 Jahren bestehenden Erkenntnislage nicht eingesetzt wird. Dieser Erkenntnis wird im IQWiG-Bericht lediglich dadurch Rechnung getragen, dass das von Attal et al. eingesetzte Tandemprotokoll als „nicht mehr empfohlen“ bezeichnet wird. Angesichts des aufgezeigten Sachverhaltes erscheint der Hinweis im IQWiG-Bericht auf einen Zusatznutzen für Tandemtransplantation nicht mehr angemessen. Ein Protokoll, welches aufgrund einer bewiesenen Unterlegenheit heute nicht mehr eingesetzt wird, kann für die Versorgung nicht mehr relevant sein. Es muss deshalb als irrelevant eingestuft und von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden.

Von der IFM 94-Studie wurde 2010 eine neue Auswertung nach einer längeren Nachbeobachtung veröffentlicht (Barlogie B et al., 2010). Die Abbildung mit dem Überlebenskurven zur IFM 94-Studie ist schwer zu finden, da diese nicht in der Druckversion wiedergegeben wurde, sondern lediglich in dem nur im Internet veröffentlichten Anhang enthalten ist. Maßgeblich ist „Figure 2b: IFM 94“ auf Seite 3 des Anhangs. Zwar zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil für die doppelte Transplantation im Vergleich zur einfachen Transplantation, jedoch ist dieser Unterschied weder für das Gesamtüberleben ( $p=0,08$ ) noch für das ereignisfreie Überleben ( $p=0,06$ ) signifikant (Abbildung aus dem im Internet veröffentlichten Anhang zur Originalpublikation):

Figure 2b: IFM94



Diese Publikation konnte vom IQWiG nicht berücksichtigt werden, da sie erst nach Abschluss der Literaturrecherche veröffentlicht wurde. Da sie sich auf die vom IQWiG eingeschlossene Studie bezieht, sollte sie allerdings in der endgültigen Version des Gutachtens berücksichtigt werden. Die Beobachtung, dass die Differenz nach längerer Nachbeobachtungszeit nicht mehr signifikant ist, relativiert die Bedeutung dieses Ergebnisses zusätzlich. Es erscheint nun noch weniger angemessen, einen Hinweis auf eine Überlegenheit der Tandemtransplantation zu konstatieren.

### 1.3 Untergruppenanalysen

Auf Seite 138 im Diskussionsteil setzt sich das IQWiG mit der Bedeutung der Untergruppenanalysen in den Studien von Attal und Cavo auseinander. Beide Studien hatten durch Unter-

gruppenanalysen gezeigt, dass Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf die erste Behandlung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (Ansprechen schlechter als sehr gute partielle Remission) von einer Behandlung mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation profitieren. Das IQWiG misst dieser Beobachtung aufgrund folgender Überlegungen keine Bedeutung zu:

- Die Subgruppen wurden nicht auf Basis von Patientencharakteristika, sondern auf Basis von Behandlungsergebnissen gebildet und stellen damit aus der Sicht des Patienten vor Behandlungsbeginn keine Entscheidungshilfe für oder gegen die entsprechende Therapieoption dar.
- Der Überlebensvorteil für Tandemtransplantationen war in der Untergruppenanalyse für Patienten mit unzureichendem Ansprechen in der Studie von Cavo nicht signifikant ( $p=0,10$ ).
- Patienten in der Studie von Attal hatten im Interventionsarm erst im Rahmen der zweiten autologen Stammzelltransplantation als Konditionierung Ganzkörperbestrahlung erhalten. Der beobachtete Effekt könne deshalb auf die fehlende Ganzkörperbestrahlung nach der ersten autologen Transplantation im Interventionsarm zurückgeführt werden.

Auch nach Bewertung des KC Onkologie müssen Untergruppenanalysen sehr kritisch bewertet werden, wenn sie nicht bereits im Studiendesign geplant wurden und die Fallzahlschätzung nicht entsprechend angepasst wurde. Allerdings spricht die fast vollständige Übereinstimmung der Untergruppenanalysen im Hinblick auf das Ansprechen nach erster Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation in beiden unabhängig voneinander durchgeführten Studien für eine klinische Relevanz dieser Beobachtung.

Dass das Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation erst 2 bis 3 Monate nach Durchführung dieser Behandlung bewertet werden kann, spricht nicht gegen einen klinischen Nutzen dieser Information. Erst zu diesem Zeitpunkt muss entschieden werden, ob die Behandlung im Sinne einer Tandemtransplantation wiederholt wird oder nicht, so dass die Information bei der Auswahl der Therapiestrategie berücksichtigt werden kann. Es wäre möglich, bei Patienten, die bereits eine sehr gute partielle Remission (vgPR) oder sogar eine komplette Remission (CR) erreicht haben, auf die Wiederholung dieser Behandlung zu verzichten, während man Patienten mit einem schlechteren Ansprechen auf die erste Behandlung mit Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  und autologer Stammzelltransplantation eine Wiederholung der Behandlung aufgrund des wahrscheinlichen Überlebensvorteils empfehlen könnte.

Der Verlauf der Überlebenskurven bei der Untergruppenanalyse in der Cavo-Studie zeigt ab etwa 3 Jahren nach Studieneinschluss eine zunehmende Distanzierung für die beiden Arme, so dass die fehlende Signifikanz möglicherweise mit einer unzureichenden Patientenzahl oder einer noch unzureichenden Nachbeobachtung zusammenhängt. Da es sich um eine ungeplante Untergruppenanalyse handelte, wurde dafür keine Fallzahlschätzung durchgeführt. Wäre es die einzige Subgruppenanalyse, könnte diese nicht als relevant eingestuft werden. In Zusammenschau mit der Untergruppenanalyse der Studie von Attal ergibt sich aber ein schlüssiges Gesamtbild.

Der Einwand, dass bei der Attal-Studie im Interventionsarm Patienten bei erster Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation noch keine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, stellt das Ergebnis der Untergruppenanalyse nicht in Frage. Dies traf in gleicher Weise für Patienten mit gutem Ansprechen und unzureichendem Ansprechen zu. Patienten, die bereits eine sehr gute partielle oder komplette Remission erreicht hatten, profitieren nicht von einer zweiten autologen Stammzelltransplantation mit erstmaliger Anwendung Ganzkörperbestrahlung als Konditionierung. Auch diese Beobachtung spricht eher gegen eine überlegene Wirksamkeit einer Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung. Die Patienten mit unzureichendem Ansprechen dürften deshalb auch eher von einer Wiederholung



der Behandlung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation profitiert haben und weniger speziell von der Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung.

Zusammenfassend geben die in ihrer Aussage identischen Untergruppenanalysen in den Studien von Attal und Cavo nach Bewertung des KC Onkologie einen für die Versorgung wichtigen Hinweis darauf, dass die Untergruppe von Patienten, die unzureichend auf die erste Behandlung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation angesprochen hat, von einer Wiederholung der Behandlung im Sinne einer Überlebenszeitverlängerung profitieren könnte. Ob diese Therapiemöglichkeit angesichts der inzwischen gesicherten Möglichkeit durch eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> und autologer Stammzelltransplantation - gerade wieder bei der Untergruppe von Patienten mit unzureichendem Ansprechen - eine Überlebensverlängerung zu erreichen (Attal M et al., 2006; Spencer A et al., 2009) noch relevant ist, kann nicht bewertet werden.

Die Empfehlung, gezielt bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die erste Gabe von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation eine Wiederholung dieser Behandlung im Sinne einer Tandemtransplantation in Erwägung zu ziehen, entspricht nicht nur der Bewertung des KC Onkologie, sondern wird auch von anerkannten Fachgesellschaften wie der US-amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im „Education Book“ vom ASH-Kongress 2005 empfohlen. Dort wird die Beschränkung der Anwendung einer Tandemtransplantation auf die Untergruppe von Patienten mit unzureichendem Ansprechen als sinnvolle Therapiestrategie bezeichnet (Reece DE, 2005).

## 2 Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Für allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender konnte in einer Phase 3-Studie ein Überlebensvorteil in der Erstlinientherapie im Vergleich zur Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation gesichert werden (Bruno 2007, Nr. 47 im allgemeinen Literaturverzeichnis des IQWiG-Gutachtens). In völliger Übereinstimmung mit unserer Bewertung stellt das IQWiG fest, dass es sich um die methodisch beste Studie handelt und das Ergebnis für einen Zusatznutzen dieses Protokolls für autologe-allogene Hybridtransplantation spricht (Seite 121 des Gutachtens). Aufgrund dieses ermutigenden Ergebnisses und weil allogene Stammzelltransplantation wahrscheinlich die einzig potenziell kurative Therapie bei Myelompatienten ist, wird nun sehr intensiv diskutiert, ob mit nicht verwandten Spendern vergleichbar günstige Therapieergebnisse wie mit HLA-identischen Geschwisterspendern bei jüngeren Myelompatienten erzielt werden können. Es ist deshalb schade, dass gerade zu dieser Fragestellung (Seite 94, Abschnitt 5.8) vom IQWiG keine Studien ausgewertet wurden.

Dabei enthalten vom IQWiG in anderem Zusammenhang ausgewählte Publikationen wichtige Informationen zu dieser Fragestellung. Für die Bewertung der dosisreduzierten Konditionierung wurde z. B. die Studie von Crawley C et al., 2007 (Nr. 58 im allgemeinen Literaturverzeichnis des IQWiG-Gutachtens) ausgewertet. In diese Registeranalyse wurden 430 Patienten mit Geschwisterspendern (mutmaßlich HLA-identisch), 22 mit anderen Familienspendern und 64 Patienten mit nicht verwandten Spendern eingeschlossen. Die Multivarianzanalyse zeigte, dass Patienten mit anderen Spendern als Geschwisterspendern ein signifikant ungünstigeres Behandlungsergebnis aufweisen (HR für OS 2,0, HR für PFS 2,0 und HR für TRM 1,7). Dies bestätigt eine ähnliche Auswertung einer älteren, 2005 publizierten EBMT-Registeranalyse (Crawley C et al., 2005). Diese Daten geben einen Hinweis, dass es nicht möglich ist, Geschwisterspender durch nicht verwandte Spender zu ersetzen, ohne deutlich ungünstigere Behandlungsergebnisse in Kauf zu nehmen. Wir bitten das IQWiG in Ermangelung vergleichender klinischer Studien zu recherchieren, ob weitere Registeranalysen, z. B. des US-amerikanischen Fremdspenderregisters vorliegen, die ebenfalls eine Aussage zum Vergleich verwandte bzw. Geschwisterspender versus nicht verwandte Spender ermöglichen.

Außerdem halten wir es für notwendig, beim Vergleich myeloablative versus dosisreduzierte Konditionierung herauszuarbeiten, in wie weit sich diese Ergebnisse auf allogene Transplantationen mit verwandten oder nicht verwandten Spendern beziehen. Die Registeranalyse von Crawley schloss z. B. zu 90 % verwandte Spender bzw. zu 85 % Geschwisterspender ein, was bei Bewertung des relativ günstigen Behandlungsergebnissen mit dosisreduzierter Konditionierung berücksichtigt werden muss (3-Jahresüberlebensrate von 51 %). Eine aktuell veröffentlichte Auswertung einer überwiegend in Deutschland durchgeführten EBMT-Studie der Phase 2 zur dosisreduzierten Konditionierung, in die nur Myelompatienten mit nicht verwandtem Spender (n=49) eingeschlossen wurden, ergab bei einer medianen Nachbeobachtung von 43 Monaten nach 5 Jahren eine Überlebensrate von nur 26 % bzw. eine 5-Jahresrate für progressionsfreies Überleben von nur 20% (Kröger N et al., 2010). Dieses sehr enttäuschende Ergebnis belegt, dass trotz der Möglichkeit der verbesserten Spenderauswahl durch hoch auflösende Typisierung und Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungsprotokolle die Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation von Myelompatienten mit nicht verwandtem Spender aufgrund einer hohen Rate von behandlungsbedingter Mortalität (25 % nach einem Jahr) und einer hohen Rezidivrate (55 % nach 3 Jahren) unverändert sehr ungünstig sind.

Durch Darstellung der verfügbaren Daten zur allogenen Transplantation von Myelompatienten mit nicht verwandten Spendern könnte die Forderung, die vom IQWiG im Gutachten ausdrücklich unterstützt wurde, entsprechende Behandlungen auf klinische Studien zu beschränken, noch nachvollziehbarer unterstützt werden.

### 3 Altersgrenze in der Empfehlung der Fachgesellschaft zur autologen Stammzelltransplantation von Myelompatienten

In der Kurzfassung auf Seite viii und an weiteren Stellen im Gutachten gibt das IQWiG die Empfehlung der deutschen Fachgesellschaft DGHO wieder, jüngere Myelompatienten im Alter  $\leq 65 - 70$  Jahre in der Erstlinientherapie mit autologer Stammzelltransplantation zu behandeln.

Die Empfehlung der Fachgesellschaft ist zutreffend wiedergegeben worden, sie ist aber nicht evidenzbasiert. Es besteht in diesem Punkt ein Dissens zwischen dem KC Onkologie und den für die Therapieempfehlungen der Fachgesellschaft maßgeblichen Kollegen.

Wir meinen, dass die Empfehlung zur Alterbegrenzung zutreffend  $< 65$  Jahre oder  $\leq 64$  Jahre lauten müsste. Begründung:

- Es gibt nur ein Hochdosisprotokoll, für welches in der Altersgruppe zwischen 65 und 70 Jahren ein Überlebensvorteil im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie belegt wurde, nämlich 2 x Melphalan  $100 \text{ mg/m}^2$  mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Palumbo A et al., 2004). Zu Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  oder anderen myeloablativ dosierten Protokollen gibt es nur randomisierte Studien bis zum Alter von 65 Jahren. Diese Daten sprechen gegen einen Zusatznutzen von myeloablativer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bereits in der Altersgruppe von 61 bis 65 Jahren. Die Untergruppenanalyse von Attal M et al. (1996 und 2007) hatte für die Altersgruppe von 61 bis 65 Jahren vergleichbare Ergebnisse für alleinige konventionelle Chemotherapie und myeloablative Therapie gezeigt. Dass Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  bei älteren Myelompatienten nicht zu besseren Behandlungsergebnissen führt, belegt auch die Studie von Feraud JP et al. (2005) die 190 Patienten im Alter von 55 bis 65 Jahren einschloss (Altersmedian 61 Jahre) und beim Vergleich mit konventioneller Chemotherapie trotz einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren identische Überlebenszeiten in beiden Gruppen nachwies. Diese Studie belegt, dass zumindest bei Patienten, deren Alter dem Median entspricht oder darüber liegt ( $\geq 61$  Jahre) ein signifikanter Überlebensvorteil durch myeloablative Therapie nicht erreicht werden kann. In die größte Studie zu dieser Fragestellung (Child JA et al., 2003) wurden Patienten bis zum Alter von 64 Jahren eingeschlossen. Der Altersmedian betrug 55 Jahre. Für das Gesamtkollektiv wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für myeloablative Therapie mit Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie nachgewiesen, ohne dass eine Untergruppenanalyse für das Alter veröffentlicht wurde. Es erscheint nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin vertretbar, aufgrund der Einschlusskriterien dieser Studie Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  bis zum Alter von 64 Jahren zu empfehlen, da die Therapie in dieser Studie ausreichend geprüft wurde und eine überlegene Alternativtherapie bislang nicht existiert.
- Facon T et al., veröffentlichten 2007 die Auswertung einer klinischen Studie der Phase III zur Behandlung älterer Patienten mit multiplem Myelom. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplen Myelom in der Altersgruppe von 65 bis 75 Jahren. Jüngere Patienten wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie für eine myeloablative Therapie nicht geeignet erschienen. Bei diesen Patienten wurden drei verschiedene Behandlungsprotokolle miteinander verglichen:
  - In einem der Standardarme wurde das von Palumbo A et al., 2004 entwickelte Protokoll mit zwei Blöcken Melphalan  $100 \text{ mg/m}^2$  und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eingesetzt

- Im zweiten Standardarm wurde das klassische MP-Chemotherapieprotokoll mit Melphalan und Prednison in Tablettenform (Alexanian-Protokoll) gegeben.
- Als neues Behandlungskonzept wurde das MP-Protokoll mit Thalidomid kombiniert (MPT: Melphalan 0,25 mg/kg p. o. Tag 1 bis 4 und Prednison 2 mg/kg Tag 1 bis 4, 12 Zyklen alle 6 Wochen und Thalidomid bis zu 400 mg pro Tag über 72 Wochen).

Eingeschlossen wurden 477 Patienten mit therapiebedürftigem, nicht mit Chemotherapie vorbehandelten multiplen Myelom im Alter von 64 bis 82 Jahre, Altersmedian 69 Jahre (Altersangaben dem Zulassungsgutachten der EMA entnommen, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000823/WC500037054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000823/WC500037054.pdf)). Die Auswertung der Studie ergab, dass die Überlebenszeit im MPT-Arm im Vergleich zu beiden anderen Armen signifikant verlängert war. Die mediane (mittlere) Überlebenszeit im MPT-Arm betrug 51,6 Monate im Vergleich zu 38,3 Monaten bei Melphalan 100 und 33,2 Monaten bei MP. Der Überlebensvorteil ergab sich, obwohl 44% der Patienten im MP-Arm und 56 % der Patienten im Melphalan 100-Arm nach Diagnose eines Rezidivs bzw. Progresses Thalidomid als Zweitlinientherapie erhalten hatten. Nach Eintritt von Rezidiv bzw. Progress war die mediane Überlebenszeit in allen 3 Armen mit 11 bis 14 Monaten fast identisch.

65 % der Patienten im Arm mit Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> erhielten beide Hochdosistherapien. Auch bei einer Auswertung „per protocol“ also nach tatsächlich erhaltener Therapie und nicht nach „intention to treat“ ergab sich ein vergleichbarer Überlebensvorteil von MPT im Vergleich zu Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> (HR für Tod 0,60, p=0,0009).

Die Ansprechraten (PR, vgPR und CR) waren bei MPT und Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> vergleichbar, während sie jeweils im Vergleich zu MP signifikant höher waren .

Insgesamt zeigte sich MPT gut verträglich, allerdings konnte die Thalidomid-Dosis nicht wie geplant auf 400 mg gesteigert werden, sondern im Median wurden lediglich 200 mg Thalidomid als Tagesdosis verabreicht. Als besondere Nebenwirkung Schweregrad 3/4 wurden bei Thalidomid periphere Neuropathie bei 6 % und Müdigkeit bei 8 % der Patienten beschrieben. Sonst ergab sich für die meisten Nebenwirkungen (Grad 3/4) ein Nachteil für Hochdosis-Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> (u. a. Blutbildveränderungen, Infektionen oder kardiale Nebenwirkungen) (Facon T et al., 2007).

Nach Bewertung des KC Onkologie stellt bei dieser Datenlage MPT und nicht Hochdosis-Melphalan bei Myelompatienten im Alter ab 65 Jahren den evidenzbasierten Therapiestandard dar. Dies hat erhebliche Konsequenzen für die Versorgung, da dieses, rein oral applizierte Protokoll fast immer ambulant durchgeführt werden kann. Vom MDK werden deshalb stationäre Aufnahmen zur autologen Stammzellgewinnung und –transplantation bei Myelompatienten im Alter ab 65 Jahren als primäre Fehlbelegung eingeordnet und der GKV keine Leistung für diese stationären Behandlungen empfohlen. Auch der immer wieder vorgetragene Einwand, man müsse das biologische Alter berücksichtigen und könne bei Patienten im Alter von 65 bis 70 Jahren mit gutem AZ eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht ziehen, ist nach Bewertung des KC Onkologie nicht stichhaltig. Die Mehrzahl (75 %) der Patienten in der Facon-Studie wies einen unbeeinträchtigten oder nur gering beeinträchtigten AZ auf (nach WHO Score 0 oder 1). Speziell für diese Untergruppe wurden im EMA-Zulassungsgutachten die Überlebenszeiten berechnet ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000823/WC500037054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000823/WC500037054.pdf)). Es zeigte sich ein vergleichbarer Überlebensvorteil für MPT im Vergleich zu Melphalan100 wie in den anderen Untergruppen (mediane Überlebenszeit 51,6 +/- 4,9 für MPT versus 41,4 +/-3,4 für Melphalan

100). Da sich die Konfidenzintervalle nicht überschneiden, ist der Überlebensvorteil für MPT auch in der Untergruppe der Patienten mit gutem AZ signifikant.

Wir befürchten, dass die unkommentierte Übernahme der Empfehlung der Fachgesellschaft zur Altersbegrenzung für Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation ins IQWIG-Gutachten Anlass zu Fehlinterpretationen geben kann. Viele Kollegen/innen in den Transplantationszentren könnten die Fachgesellschaftsempfehlung als durch das IQWIG „geadelt“ einstufen und sich dann auch auf das IQWIG berufen, wenn Myelompatienten im Alter ab 65 Jahren autolog transplantiert werden. Wir empfehlen deshalb, im Gutachten einfach nur von „jüngeren Patienten“ ohne Angabe einer Altersgrenze zu sprechen, oder darauf hinzuweisen, dass die Empfehlung der Fachgesellschaften zur Altersgrenze nicht evidenzbasiert ist.

## 4 Verschiedenes

### 4.1 Relevante Endpunkte für die Nutzenbewertung

In der Kurzfassung auf Seite iv wurde eine „lange Remissionszeit“ als Therapieziel angegeben und eine Krankheitsprogression als „patientenrelevantes Ereignis“ eingestuft. Ähnliche Feststellungen finden sich auch an anderer Stelle im Gutachten.

Bei der Behandlung des multiplen Myelom mit Chemotherapie einschließlich autologer Stammzelltransplantation handelt es sich um eine palliative Therapie. Selbst die eben zitierte Langzeitauswertung der Studien zur autologen Stammzelltransplantation zeigt, dass auch nach 10 Jahren und später regelmäßig Rezidive beobachtet werden und ein stabiles Plateau nicht erreicht wird (Barlogie B et al., 2010). Deshalb zeigt die Verlängerung der Remission bzw. das Verzögern des Rezidivs keinen unmittelbaren Patientennutzen an. Beim Myelom wird die Rezidivdiagnose auch nur in seltensten Fällen aufgrund einer klinischen Symptomatik gestellt. Viel häufiger ist die Paraproteinbestimmung im Blut oder Urin entscheidend, ohne dass dies für den Patienten mit klinischen Symptomen verbunden ist. Wie bei jeder palliativen Therapie sind deshalb die entscheidenden Endpunkte für die Nutzenbewertung Gesamtüberleben oder Lebensqualität einschließlich Toxizität der Behandlung. Auch das IQWiG vertritt in der Diskussion des Gutachtens diesen Standpunkt. So wird auf Seite 137 oben im Diskussionsteil ausgeführt: *„Allerdings ist zu beachten, dass das ereignisfreie Überleben als eine isolierte Zielgröße ohne Lebensqualitätsdaten schwer zu interpretieren ist. Dieses Manko wiegt um so schwerer, wenn sich, wie im Fall Cavo 2007, die Gesamtmortalität zumindest numerisch nicht (wesentlich) unterschied bzw. sich numerisch (aber nicht statistisch signifikant) nach 7 Jahren zu ungunsten der Tandemtransplantation darstellte“.*

Wir empfehlen deshalb die Endpunkte „Dauer der Remission“ bzw. „progressionsfreies Überleben“ als Zielgrößen bzw. Endpunkte für die Nutzenbewertung zu streichen und den Text sowohl in der Kurzzusammenfassung als auch dem gesamten Gutachten entsprechend anzupassen.

### 4.2 Vorschläge zu redaktionellen Verbesserungen

Wir empfehlen sowohl in der Kurzzusammenfassung auf Seite vi Nummer 3 als auch im Textteil die Überschrift „allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologer Stammzelltransplantation“ zu ergänzen in „myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologer Stammzelltransplantation“. Dies würde die Verständlichkeit des Gutachtens verbessern, denn dieser Vergleich betrifft ausschließlich myeloablative Konditionierungen. Zum Thema nicht-myeloablative bzw. dosisreduzierte Konditionierungen folgt ein weiterer Abschnitt.

Die Liste auf Seite 22 zu den Institutionen, die vom IQWiG um Stellungnahme gebeten wurden, enthält „Medizinische Universitätsklinik“. Diese Bezeichnung ist nicht eindeutig.

In Tabelle 13 auf Seite 31 hat sich ein Fehler eingeschlichen. In der Spalte Konditionierungstherapie ist in der Studie Attal 2003 im Tandemtransplantationsarm die Reihenfolge der Konditionierungen verwechselt worden. Zur ersten Transplantation wurde zur Konditionierung nur Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>. Erst bei der zweiten Transplantation wurde zusätzlich eine Ganzkörperbestrahlung eingesetzt. Auch die Dosis der Ganzkörperbestrahlung wurde sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm mit 32 Gy falsch angegeben. Tatsächlich betrug die Dosis nur 8 Gy.

In Tabelle 46 auf Seite 93 sind die Bewertungen zur „Gesamtaussage“ nicht plausibel. Für das Gesamtüberleben zeigten zwei Studien einen statistisch signifikanten Nachteil, eine Stu-



die einen numerischen Nachteil und vier Studien keine Differenz. Insgesamt müsste sich so zumindest ein numerischer Nachteil, möglicherweise sogar ein signifikanter Nachteil im Gesamtüberleben gefunden haben. Unverständlich ist auch die Gesamtaussage in der Spalte „TRM“. Zwei Studien zeigten einen statistisch signifikanten Nachteil, drei Studien einen numerischen Nachteil und nur eine Studie keinen Unterschied. Deshalb müsste sich auch hier zumindest ein numerischer Nachteil, möglicherweise sogar ein statistisch signifikanter Nachteil als Gesamtaussage feststellen lassen.

Das allgemeine Literaturverzeichnis des Gutachtens (Abschnitt 9 ab Seite 158) sollte alphabetisch geordnet werden. Das würde die Auffindbarkeit der zitierten Publikationen erheblich vereinfachen.

## 5 Zusammenfassung

Wir bitten, zu reevaluierten, ob tatsächlich „ein Hinweis auf einen Zusatznutzen zu Gunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation“ festgestellt werden kann und ob die Versorgungsrelevanz der Untergruppenanalysen im Hinblick auf das Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation nicht anerkannt werden könnte. Wir würden es außerordentlich begrüßen, wenn das IQWiG mit Herrn Prof. Goldschmidt Kontakt aufnehmen würde, und ihn bitten würde, die Daten seiner Studiengruppe zur GMMG-HD2-Studie für das IQWiG-Gutachten zur Verfügung zu stellen. So könnten diese für Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung entscheidenden Fragen mit großer Sicherheit beantwortet werden. Dies ist auch ethisch geboten, um nach nun sicher ausreichend langer Nachbeobachtungszeit nachfolgenden Patienten die aus den Erkenntnissen dieser Studie resultierenden Therapieverbesserungen in der Routineversorgung zugute kommen lassen zu können.

Wir bitten außerdem, relevante Daten zum Stellenwert der allogenen Transplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zu verwandten bzw. Geschwisterspendern ergänzend zu recherchieren, auszuwerten und darzustellen, die Empfehlung der Fachgesellschaft zur Altersbegrenzung für autologe Stammzelltransplantation nicht unkommentiert zu übernehmen, die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Zielgrößen bzw. Endpunkte zu überarbeiten und die redaktionellen Hinweise zur Überarbeitung des Gutachtens zu beachten.



## 6 Literatur

Attal M et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335: 91-97, 1996

Attal M et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495-2502, 2003

Attal M et al.: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 108: 3289 – 3294, 2006

Attal M et al.: Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematology* 2007: 311-316, 2007 ([www.asheducationbook.org](http://www.asheducationbook.org))

Barlogie B et al.: Long term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: Update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. *J Clin Oncol.* 28: 1209-1214, 2010

Cavo M et al.: Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 Clinical Study. *J Clin Oncol* 25: 2434-2441, 2007

Child JA et al.: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348: 1875-1883, 2003

Crawley C et al.: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105: 4532-4539, 2005

Crawley C et al.: Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109: 3588-3594, 2007

Facon T et al.: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370: 1209-1218, 2007

Fernand JP et al.: Single versus tandem high-dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: Results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. *The Hematol J* 4 (suppl): S59, 2003

Fernand JP et al.: High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin oncol* 23: 9227-9233, 2005

Goldschmidt H: Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 Trial. *Haematol* 90 (s1): 38, 2005

Kröger N et al.: Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. A prospective multicenter phase II study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 148: 232-331, 2010

Kumar A et al.: Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 101:100-106, 2009

Kumar A et al.: Response. *Correspondence J Natl Cancer Inst* 101:966-967, 2009a

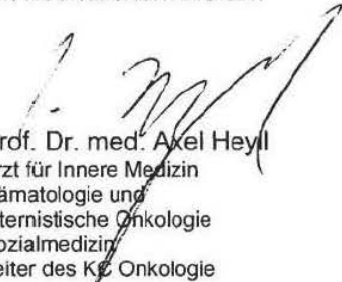
Morris C et al.: Benefit and timing of second transplantation in multiple myeloma: Clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Study. *J Clin Oncol* 22: 1674-1681, 2004

Reece DE: An update of the management of multiple myeloma: The changing landscape. Hematology 2005:353-359, 2005 (www.asheducationbook.org).

Sonneveld P et al.: Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. Haematologica 92: 928-935, 2007

Spencer A et al.: Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. J Clin Oncol., 27: 1788-1793, 2009

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Axel Heyll  
Arzt für Innere Medizin  
Hämatologie und  
Internistische Onkologie  
Sozialmedizin  
Leiter des KC Onkologie

**A1.3 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation**

**Autoren:**

Kröger, Nicolaus



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und  
Poliklinik für  
Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. N. Kröger  
Direktor

Onkologisches Zentrum

██████████ Hamburg  
☎ +49 (0) 40-7410-██████████ (Sekr.)  
+49 (0) 40-7410-██████████ (Sekr.)  
☎ +49 (0) 40-7410-██████████  
██████████@uke.de  
[www.uke.de/](http://www.uke.de/)  
[www.kmt-hamburg.de](http://www.kmt-hamburg.de)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik  
für Stammzelltransplantation, Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Sekretariat

☎: +49 (0) 40-7410-██████████  
☎: +49 (0) 40-7410-██████████  
██████████@uke.uni-hamburg.de

Hamburg, 10.02.2011

**Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht Stammzelltransplantation beim  
Multiplen Myelom**

**1.) Anmerkung zur projektspezifischen Methodik**

Für die Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele und als zu untersuchende Zielgrößen wurden Gesamtüberlebenszeit, ereignisfreies Überleben nicht jedoch relevante Faktoren wie Erreichen einer kompletten Remission oder Rezidivhäufigkeit untersucht. Bei der Untersuchung des ereignisfreien Überlebens fließt zwar auch die Rezidivhäufigkeit als Ereignis ein, wird aber vor allen Dingen bei der allogenen Transplantation auch durch therapiebedingte Mortalität beeinflusst, sodass das patientenrelevante Therapieziele wie Rezidivhäufigkeit und Rezidivwahrscheinlichkeit hierdurch nur unzureichend erfasst werden. Bezüglich der Rolle der kompletten Remission negieren die Autoren des Berichtes die zunehmende Rolle des Erreichens der kompletten Remission hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, obgleich in den letzten Jahren eine Fülle von Publikationen die patientenrelevante Bedeutung der kompletten Remission hervorheben.

[Literatur: Übersicht: Harousseau, Blood 2009; The role of complete response in multiple myeloma; van der Velde, Haematologica 2007; Complete response correlates with long-term survival and progression-free in high-dose therapy in multiple myeloma; Lahuerta, JCO 2008; Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival]

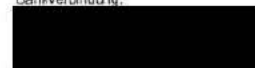


Zertifikat Nr. QS-6588HH

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE218618943

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Jörg F. Debalin (Vorsitzender)  
Dr. Alexander Kirstein  
Joachim Prill  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus

Bankverbindung:



Zusätzlich ist die Tiefe der kompletten Remission entscheidend, sei es gemessen mit Durchflusszytometrie [Paiva et. al, *Blood* 2008] oder mit molekularen Methoden [Martinelli, *JCO* 2000; Corradini, *Blood* 2003], die vor allen Dingen gezeigt haben, dass das Erreichen einer molekularen Remission häufiger nach der allogenen als nach der autologen Transplantation vorkommt und dass das Erreichen einer molekularen Remission assoziiert ist mit einem langen, krankheitsfreien Überleben bis hin zur Heilung. Eine weitere vermisste Zielgröße ist die Beurteilung der kumulativen Inzidenz des Rezidivs, die in fast allen von den Autoren erwähnten Studien, besonders im Vergleich zwischen autologer und allogener Transplantation, bei der allogenen Transplantation statistisch signifikant niedriger lag. Beim Vergleich autologer und allogener Stammzelltransplantation wird allein der Vergleich des medianen Überlebens oder Log-Rank-Test nach Kaplan-Meier den klinischen Gegebenheiten nicht gerecht. Nur kurz wird auf das Problem des direkten Vergleiches exemplarisch an der U.S. Intergroup Study S9321 eingegangen, die eine extrem hohe therapiebedingte Mortalität nach der allogenen Stammzelltransplantation zeigte, jedoch im weiteren Verlauf eine deutlich niedrigere Rezidivrate hatte, die letztlich zu einem Plateau in der Überlebenskurve führte. Diese unterschiedlichen Überlebenskurven bei autologer Transplantation [Kurve kontinuierlich gegen 0] und bei allogener Stammzelltransplantation [steiler Abfall durch hohe therapiebedingte Mortalität, dann Erreichen eines Plateaus], ist allen genannten, vergleichenden Studien ähnlich. Entscheidend für den Vergleich ist daher der Zeitpunkt, z. B. Gesamtüberleben nach 3, 5 oder 10 Jahren. Dasselbe betrifft den Vergleich der therapiebezogenen Mortalität zwischen der dosisreduzierten Konditionierung und der Standardkonditionierung. In den von den Autoren zitierten Arbeiten [Badros, Crawley und Shaw] ist nur die frühe therapiebedingte Mortalität verglichen worden, wobei neuere Erkenntnisse der allogenen Stammzelltransplantation zeigen, dass nach dosisreduzierter Konditionierung auch noch später therapiebedingte Mortalität auftritt und sich die am Anfang beobachteten Unterschiede später nicht vollständig, jedoch nahezu ausgleichen. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation sowohl von autologen als auch von allogenen Blutstammzellen wird beim Multiplen Myelom sowohl im Rahmen von Erstlinientherapien als auch im Rahmen von Salvage-Therapien durchgeführt. Der Vorbericht gibt hierzu keine klaren Angaben und die ausgewählten Therapiestudien, insbesondere zur allogenen Transplantation, vermissen eine klare Zuordnung, inwieweit die Transplantation im Rahmen einer Erstlinientherapie oder einer Salvage-Therapie durchgeführt wurde.

## 2.) Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien sowie Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

### a) Mehrfache autologe vs. einfache autologe Stammzelltransplantation

Hier wurden 2 Studien eingeschlossen [Cavo und Attal]. Dass das von Cavo gewählte Therapieschema Melphalan + Busulfan einem „heute empfohlenen Therapieprotokoll“ entsprechen würde, sollte durch eine Literaturstelle belegt werden. Richtig ist, dass das von Attal gewählte Schema nicht, wie im Bericht angegeben, aus Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> + TBI 34 Gy sondern nur aus TBI 8 Gy bestand. Im Vorbericht nur erwähnt

wurde die Studie von Femand und Goldschmidt, die inzwischen beide zwar nicht als Vollpublikation, aber auf Kongressen mit längerem Follow-up präsentiert wurde. Hier sollte insbesondere von der Deutschen Studiengruppe in Heidelberg [Prof. Goldschmidt] ein aktuelles Update angefordert werden. Des Weiteren hat die andere deutsche Studiengruppe DSMM, eine einfache Hochdosis [TM/BuCy] vs. Tandem Melphalan verglichen, wobei auch diese Daten bisher nicht als Full Paper publiziert wurden. Hier sollte eine Anfrage in der Studienzentrale in Würzburg erfolgen.

**b) Allogene Stammzelltransplantation mit verwandten Spendern vs. medikamentöse Therapie**

Hier wurden nur 2 Studien, HOVON 24 und US Intergroup-Studie S9321, eingeschlossen. Beiden Studien gemein ist, dass sie Patienten im letzten Jahrtausend (HOVON Gruppe bis 2000 und US Intergroup bis 1997) rekrutierte. In Analogie zu anderen Entitäten hat sich seitdem die therapiebedingte Sterblichkeit nach myeloablativer Konditionierung verbessert [Gahrton, BJH 2001]. Jedoch gibt es bezüglich myeloablativer Konditionierung keine neueren Studien. Trotzdem erreichen diese beiden zitierten Studien nicht aus, um der Schlussfolgerung der Autoren zuzustimmen, dass die allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom nur im Rahmen von Studien und nur im Rahmen dosisreduzierter Konditionierungsstrategien zu vertreten sein. Gerade die myeloablative Konditionierung sollte in neueren Studien überprüft werden. Leider wird von den Autoren auch keine Stratifizierung nach Risikoprofil vorgenommen.

**c) Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung vs. allogene Stammzelltransplantation und myeloablative Konditionierung**

Hier existiert keine prospektiv randomisierte Studie, sodass eine Aussage hierzu meines Erachtens nur bedingt gemacht werden kann. Retrospektive Registeranalysen ohne klare Angaben über die Entscheidung, eine dosisreduzierte oder eine myeloablative Konditionierung durchzuführen, sind letztlich wertlos, da in der Regel eine Selektion durch die behandelnden Ärzte stattgefunden hat (Selektionsbias). Die retrospektiven Registeranalysen zeigen zwar eine niedrigere therapiebedingte Mortalität, sie zeigen aber auch, was von den Autoren leider nicht beachtet wurde, eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit.

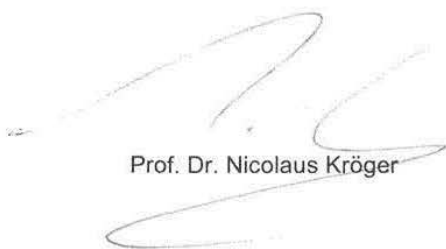
**d) Allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung vs. autologe Stammzelltransplantation**

Hier haben die Autoren 3 Studien [Bruno, Garban, Rosinol] gewählt, wobei leider auf die klinisch wichtigen Unterschiede der Einschlusskriterien nicht eingegangen wurde. So werden in der französischen Studie [Garban] nur Hochrisiko Patienten eingeschlossen (Deletion 13 und hohes Beta-2-Mikroglobulin), während in der italienischen Studiengruppe [Bruno] alle Patienten unabhängig vom Risikofaktor bei Neudiagnose eingeschlossen werden konnten. Hingegen wurden in der spanischen Gruppe [Rosi-

no] Patienten eingeschlossen, die nach der ersten Hochdosistherapie nur ein unzureichendes Ansprechen hatten. Während die spanische Gruppe keinen signifikanten Unterschied zeigte, sieht man doch in der Überlebenskurve ein sich abzeichnendes Plateau. Es wäre wünschenswert, wenn die Autoren bei solchen Studien auch auf die notwendige Power- und Fallzahlkalkulation eingehen könnten, um statistische Unterschiede zu zeigen. Des Weiteren fehlen hier wichtige Studien, die inzwischen auf Kongressen vorgestellt, jedoch noch nicht als Full Paper publiziert wurden wie z. B. die HOVON-Gruppe, die CALGB-Studie des EBMT und die deutsche Studiengruppe (DSMM), die bei Hochrisikopatienten auch unverwandte Spender untersuchte. Hier ist eine Anfrage bei der Studienzentrale Würzburg ratsam. Ebenso ratsam eine Nachfrage der aktuellen Daten aus der EBMT-Studie.

### 3.) Zusammenfassung

Die vorliegende Analyse berücksichtigt leider nicht die aktuellen Studienergebnisse. Eine detaillierte Analyse bezüglich Risikofaktoren fehlt ebenso wie eine klare Trennung zwischen Erstlinientherapie und Rezidivsituation. Trotzdem ist dem Statement zuzustimmen, dass Patienten möglichst im Rahmen von Studien behandelt werden sollten, wobei hier eine Eingrenzung auf dosisreduzierte Konditionierung nicht angemessen ist. Aus ärztlicher Sicht und unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten und des potentiellen kurativen Potentials der allogenen Transplantation ist im Einzelfall trotz der hohen therapiebedingten Mortalität nach sorgfältiger Aufklärung des Patienten eine allogene Stammzelltransplantation auch außerhalb von klinischen Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom gerechtfertigt.



Prof. Dr. Nicolaus Kröger

## **A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A 2.1 Einsele, Hermann**



## **Review zum Vorbericht N05-03C Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom**

### 1. Hintergrund:

Bei der Datenanalyse wurde nur die Literatur bis zum 15.03.2009 für den Vorbericht ausgewertet. Eine Aktualisierung der berücksichtigten Studien und Literatur ist dringend erforderlich, da eine Fülle an Studiengruppen in den letzten knapp 2 Jahren publiziert haben oder entscheidende Studien sich in der Endauswertung oder gar in der Publikationsphase befinden.

### 2. Methoden

Insbesondere bei den Studien zur allogenen Stammzelltransplantation sollten auch kleinere Studien berücksichtigt werden, die ohne Vergleichsarm durchgeführt wurden, da insbesondere in der rezidierten refraktären Situation die Prognosen der betroffenen Patienten extrem ungünstig ist. Hier sollte die allogene Stammzelltransplantation auch als potenziell kuratives Therapiekonzept für Patienten mit einer sehr schlechten Prognose berücksichtigt werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Mehrfache autologe vs einfache autologe Stammzelltransplantation

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist eine wichtige Kenngröße von prospektiven Studien beim Multiplen Myelom. Der Stellenwert einer 2. Hochdosistherapie wurde durch 2 Studien klar belegt. Auch Metaanalysen, die zwischenzeitlich von den amerikanischen und französischen Studiengruppen vorgelegt wurden, belegen den Vorteil der Tandemtransplantation mit autologen Stammzellen vs mehrfacher autologer Stammzelltransplantation.

#### 3.2 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender vs medikamentöser Therapie.

Hier wurden 2 Studien berücksichtigt. Allerdings sollte bei der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender vs medikamentöser Therapie berücksichtigt werden, dass ein Teil der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation auch im Langzeitverlauf krankheitsfrei bleibt und damit das kurative Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation nach myeloablativer Therapie in mehreren Analysen gezeigt wurde. In diesem Zusammenhang sollten auch bei MM ohne Vergleichsgruppe große Fallserien von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation berücksichtigt werden. Dies gilt auch für den Punkt

#### 3.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender vs autologer Stammzelltransplantation.

#### 3.4 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung vs allogener Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Auch hier gibt es aktuellere Analysen aus publizierten Abstracts bzw publizierten Arbeiten, so dass auch diese Analyse nochmals unter Berücksichtigung dieser aktuellen Literatur überarbeitet werden sollte.

### 3.5 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung vs autologer Stammzelltransplantation

#### *I. Zu den berücksichtigten Studien:*

Derzeit sind eine Reihe von großen Multicenterstudien zum Thema Allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom in der Auswertung (EBMT-Studie, DSMM V-Studie, DSMM XII-Studie, CALGB-Studie, GEMEMA-Studie, PETHEMA-Studie). In diesen, meist abgeschlossenen, Studien wurde/wird die allogene Stammzelltransplantation in verschiedenen Formen mit der autologen Stammzelltransplantation und medikamentösen Tumortherapie im randomisierten Vergleich geprüft. Einige dieser Studien sind derzeit bereits im Reviewprozess bei international hoch anerkannten Zeitschriften (z.B. JCO, NEJM). Man sollte daher diese, für die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei der Indikation Multiples Myelom hochrelevanten, Arbeiten berücksichtigen, bevor Bewertungen dieser Therapiemöglichkeit, z.T. basierend auf nur 2 randomisierten Studien vorgenommen werden.

Hier ist insbesondere bei der Frage der allogenen Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender die DSMM V-Studie zu berücksichtigen, in der erstmals weltweit auch ein Vergleich zwischen HLA-identischem verwandtem Spender und HLA-identischem unverwandtem Spender bei der allogenen Stammzelltransplantation des Multiplem Myeloms durchgeführt wurde.

Aus einem Up-Date der Studie von Bruno et al beim ASH 2010 ist außerdem zu entnehmen, dass beim Rückfall nach allogener Stammzelltransplantation eine bessere Therapieoption als beim Rückfall nach autologer Stammzelltransplantation besteht. Dies sollte auch für die Bewertung der verschiedenen Therapieverfahren berücksichtigt werden.

#### *II. Berücksichtigung des Risikoprofils der in die Studien eingeschlossenen Patienten*

Nach aktuellen Untersuchungen ist festzuhalten, dass auch die neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, etc.) die Prognose bestimmter Risikogruppen von Patienten mit Multiplem Myelom nicht zu bessern vermögen. Dies gilt partiell für die Patienten mit Multiplem Myelom und t(4;14) Translokation, vor allem aber für Patienten mit t(14;16) und t(14;20) Translokation, für Patienten mit Plasmazelleukämie und vor allem für Patienten mit 17p-Deletion. Vor allem für die letzte Gruppe kann bisher keinerlei Fortschritt auch durch Einschluss von neuen Substanzen in das Therapiekonzept festgestellt werden.

Dies hat dazu geführt, dass gerade für diese Hochrisikogruppen, die ein mittleres Überleben von unter 2 Jahren aufweisen, die allogene Stammzelltransplantation eine echte therapeutische Option für diese Patienten mit extrem ungünstiger Prognose darstellt.

Dafür wird die allogenen Stammzelltransplantation derzeit von mehreren Studiengruppen weltweit für Hochrisikopatienten empfohlen.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt vor allem für diese Patientengruppe die einzige Therapieoption mit einem kurativen Potenzial dar. Daher muss gerade für diese Patientengruppe die allogene Stammzelltransplantation in der Primärtherapie als Behandlungsmöglichkeit auch außerhalb von Studien für Patienten erhalten bleiben.

Das gleiche gilt für Myelompatienten mit frühem Progress nach autologer Stammzelltransplantation, für die keine andere Therapieoption eine auch nur mittelfristige Krankheitskontrolle ermöglicht.

Bei dem bekannten kurativen Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation auch bei Patienten mit Multiplem Myelom würde ein Ausschluss dieser Option aus dem Regelleistungskatalog der GKV, der Rechtssprechung des Bundesverfassungsgerichtes (1 BvR 347-98) widersprechen.

**A2.2 Naumann, Frauke; Schnell, Roland**

## Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom [N05-03C] zum Aspekt

### „Mehrfache autologe vs einfache autologe Stammzelltransplantation“

Frauke Naumann; Roland Schnell

#### 1. Publikationsbias

Angesichts des mehrfach beschriebenen offenkundigen Publikationsbias in der Onkologie (u. a. Ramsey, 2008), halten wir die Einschränkung der Recherchen für die Zusatz-Nutzenbewertung auf Volltextpublikationen für diskussionswürdig. Die Qualität der Berichterstattung bei Kongressbeiträgen ist natürlich aus verschiedenen Gründen unzureichend. Es kommt auch vor, dass sich die vorgestellten Ergebnisse von denen in später publizierten Volltexten unterscheiden (Tam, 2008). Allerdings bleibt unklar, ob die für die Kurzpräsentation optimierte Berichterstattung es erlaubt, automatisch auf eine schlechte Qualität der Studiendurchführung zu schließen, und die Ergebnisse der Studie grundsätzlich zu verwerfen (Feinstein, 1995). Im Vergleich zu den vollumfänglichen Studienberichten nach ICH E3 (International Conference on Harmonisation, 1995)<sup>1</sup> reichen auch Volltextpublikationen in medizinischen Fachzeitschriften oft nicht aus, relevante klinische und methodische Aspekte der Studien darzustellen, geschweige denn auf ihre Konsistenz zu überprüfen (Duff, 2010; Hopewell, 2010).

Durch die Einschränkung auf Volltextpublikationen werden bei dem Vergleich der doppelten (Tandem) autologen Stammzelltransplantation (TASZT) drei randomisierte Studien (RCT) in Ihrem Bericht nicht berücksichtigt (**MAG95**: Femand, 2005, Femand, 2003; **GGMG-HD2**: u.a. Goldschmidt, 2007; **DSMM-I**: Knop, 2007, Knop, 2008). In keiner dieser drei Studien wurde ein statistisch signifikanter Vorteil weder für das ereignisfreie Überleben (EFS) noch für das Gesamtüberleben (OS) für die TASZT beobachtet – ganz im Gegensatz zu den als Volltext veröffentlichten Studien von Cavo und Attal. Hier scheint also die recht verbreitete Situation vorzuliegen, dass nur die Studien, die einen besonders großen Behandlungseffekt gezeigt haben, für eine Volltextpublikation überhaupt eingereicht und/oder akzeptiert wurden (Ramsey 2008; McGauran 2010 und Referenzen ebenda).

Bei unserer Recherche nach unveröffentlichten Studien sind wir zudem auf zwei weitere registrierte RCT gestoßen, die zwar als abgeschlossen bezeichnet wurden, die jedoch unveröffentlicht blieben (Giralt, 2000; Mahendra, 2001). Ein Abstract zu einer der beiden Studien (Giralt, 2000) deutet auf Probleme bei der protokollgerechten Durchführung der Studien hin (Wilson, 2003).

Die von Ihnen im Zusammenhang mit der Meta-Analyse von Kumar (Kumar 2009) erwähnte RCT von Abdelkefi wurde übrigens mittlerweile von der Publikation zurückgezogen (Abdelkefi, 2008; Abdelkefi, 2009).

Insgesamt liegt also bei den RCTs, die die einfache autologe Stammzelltransplantation

---

<sup>1</sup> Wir gehen davon aus, dass prinzipiell ähnliche methodische Anforderungen für die Erforschung von nicht-medikamentösen Verfahren wie für die Arzneimittelzulassung gestellt werden können, da deren gemeinsame Basis wissenschaftlich valide Studienanalysen sein sollten.

(EASZT) mit der TASZT vergleichen, eindeutig ein Publikationsbias vor, der sich neben der fehlenden Publikation von abgeschlossenen Studien auch darin äußert, dass nur die Studien, die die größten (positiven) Behandlungseffekte zugunsten der TASZT zeigten, als Volltexte veröffentlicht wurden. Somit ist es möglich, dass der von Ihnen beschriebene mögliche Zusatznutzen den tatsächlichen Zusatznutzen übersteigert.

Derzeit werden Patienten für eine Studie in den USA rekrutiert, die verschiedene Ansätze zur Konsolidierungstherapie nach einmaliger autologer Transplantation miteinander vergleicht, u. a. auch die TASZT (Horowitz 2010). Es ist zu erwarten, dass in dieser Studie auch die neuen Substanzen verwendet werden, so dass in absehbarer Zeit aktuellere Ergebnisse zum Vergleich EASZT und TASZT vorliegen werden.

## **2. Verzerrende Effekte auf die verschiedenen Endpunkte zum Überleben**

Im Vergleich einfache versus doppelte autologe Stammzelltransplantation liegt der Schwerpunkt im IQWiG-Bericht auf den Endpunkten OS bzw. EFS oder Progressionsfreies Überleben (PFS). Insgesamt schreiben Sie den Studien Attal und Cavo ein niedriges Verzerrungspotential für alle untersuchten Endpunkte zu, u.a. auch deshalb, weil verzerrende Aspekte durch die Nachfolge-Therapie als Teil der Behandlungsstrategie zu akzeptieren sind (siehe Vorbericht Diskussion S. 138). Verschiedene potentiell verzerrende Aspekte der Studienplanung und -durchführung wurden in Ihrem Bericht zwar erwähnt, unserer Meinung nach jedoch nicht ausreichend bei der Interpretation der Studien berücksichtigt.

Unserer Meinung nach sollte man selbst bei der Betrachtung einer Behandlungsstrategie von verzerrenden Effekten ausgehen, wenn nur über eine Komponente der Behandlung eine Aussage getroffen werden soll. Gerade hinsichtlich des Gesamtüberlebens gehen wir bei beiden von Ihnen einbezogenen Studien IFM94 und Bologna 96 von möglicherweise stark verzerrten Ergebnissen aus.

1. Die Konditionierung für die erste Transplantation im TASZT-Arm der Attal-Studie war mit nur 140 mg Melphalan unterdosierte. Dies ist v.a. im Zusammenhang mit der relativ niedrigen *compliance* mit der zweiten Transplantation von Bedeutung.
2. Die *compliance* mit der zweiten Transplantation war bei Attal nur 78%, bei Cavo sogar nur 65%.
3. Die Nachbeobachtungszeiten der Studien von Attal und Cavo liefen parallel zu den klinischen Entwicklungsprogrammen von Thalidomid und Bortezomib (Erstzulassungen 2008 und 2004), die beide erhebliche Aktivität bei der Behandlung des multiplen Myeloms zeigen. Es ist unklar, ob die Information über die Nachbehandlung tatsächlich für alle Patienten systematisch erfasst wurde. Zudem reichen prozentuale Angaben zu den damit behandelten Patienten nicht aus, um die Effekte der Nachbehandlung auf das Gesamtüberleben abzuschätzen.

Ein positiver Effekt der TASZT wird durch die Subgruppen-Analysen bei Attal und Cavo in der Subpopulation der Patienten aufgezeigt, die nicht sehr gut auf die erste Stammzelltransplantation angesprochen haben (schlechter als „*very good partial response*“ bzw. weniger als „*near complete response*“). Die Ergebnisse aus der Attal-Studie, die aufgrund der unterschiedlichen Dosierungen in den beiden Transplantationen methodisch

schwer zu interpretieren war, wurden durch die Daten aus der Cavo Studie gewissermaßen aufgewertet.

Bei mangelnder *compliance* mit der protokollgemäßen Behandlung kann man zunächst von einem Null-Bias bei der *intention-to-treat* (ITT)-Auswertung für alle Endpunkte ausgehen. Zusätzlich könnten jedoch auch Selektionseffekte eine Rolle spielen, da unklar ist, welche Auswirkung auf das Gesamtergebnis zu erwarten sind, wenn eine bestimmte Selektion aus Patienten die zweite Transplantation nicht erhielt. In Bologna 96 erhielten 39 Patienten keine zweite Transplantation, davon könnte bei 32 Patienten ein suboptimales Ansprechen oder Toxizität die Ursache gewesen sein (Ablehnung durch Patienten, Toxizität, keine Stammzellen, Tod, Infektion, Progression). Bei Attal fehlen Gründe für die mangelnde *compliance* mit der zweiten Transplantation.

Die Berichterstattung bei allen Studien reicht nicht aus, um zu überprüfen, ob die verschiedenen methodischen Anforderungen erfüllt waren, die für valide Aussagen hinsichtlich von EFS oder PFS notwendig sind (CHMP/EWP/27994/08, 2008 ). Trotz der hohen Zahl der eingeschlossenen Zentren und der sich über die Zeit veränderten *Response*-Kriterien wurden zudem von keinem Studienleiter Standardisierungsmaßnahmen erwähnt.

Da EFS als kombinierter Endpunkt – wie von Ihnen auch diskutiert - zudem Labor-Parameter enthält, deren Relevanz für Patienten unklar ist, sollte unserer Meinung nach die Konsistenz von EFS mit OS an Bedeutung gewinnen (CPMP/EWP/205/95 Rev.3, 2005). Insbesondere sollte es möglich sein, einen nachteiligen Effekt auf OS auszuschließen. Dies ist natürlich aufgrund der oben beschriebenen Selektionseffekte und aufgrund von *confounding* mit Folgetherapien ausgesprochen schwierig und wird wahrscheinlich nicht abschließend möglich sein.

Allerdings gibt es zwei Hinweise auf ein verschlechtertes Gesamtüberleben, denen dringend in weiteren Studien nachgegangen werden sollte. In der von Ihnen nicht berücksichtigten GMMG-HD2 Studie ist das Gesamtüberleben in der TASZT-Gruppe in der Per Protokoll (PP)-Auswertung dem der EASZT-Gruppe numerisch unterlegen (Goldschmidt, 2007). Die PP-Auswertung wurde nötig, da die *compliance* mit der 2. Transplantation bei der GMMG-HD2-Studie nur ca. 52% (nur auf die auswertbaren Patienten bezogen!) betrug. Eine Beobachtungsstudie nach dem Matched-Pair-Design kommt zu ähnlichen Ergebnissen (Bjorkstrand, 2009). Beide Ergebnisse sind natürlich aufgrund möglicher Selektionseffekte oder aufgrund ihrer Analyseform sehr anfällig für Verzerrungen.

### **3. Behandlungsbedingte Mortalität**

Allerdings sind Nachteile hinsichtlich OS aufgrund der akuten Toxizität einer autologen Stammzelltransplantation nicht gänzlich unplausibel. Bei Wiederholung einer aufgrund der Aplasiephase unvermeidbar lebensbedrohlichen Therapieform erhöht sich auch zwangsläufig das Risiko einer behandlungsbedingten Mortalität, auch wenn sich das aufgrund der geringen *compliance* mit der zweiten Transplantation und den unterschiedlichen Operationalisierungen dieses Sicherheitsendpunktes aus den Studien zahlenmäßig nicht ablesen ließ (siehe auch angehängte Tabelle).

**Diskussion:**

Die *compliance* mit der zweiten Transplantation war sowohl in mehreren klinischen Studien (Wilson, 2003; Goldschmidt 2007, Cavo 2007) sowie in der klinischen Praxis (EBMT-Daten in Morris 2004) niedrig. Die häufige Ablehnung der zweiten Transplantation durch die Patienten selbst (GMMG-HD2: n=47 von 75; Bologna96: n=10 von 39, die nicht ein zweites Mal transplantiert wurden) deutet auch auf eine stark belastende Therapie hin. Deshalb wäre es umso wichtiger, ihren Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu belegen.

Unserer Meinung nach ist es nicht zu erwarten, dass eine individuelle Patientendatenanalyse die grundsätzlichen Probleme der bisher durchgeführten Studien lösen kann:

- a) Fehlende Informationen über Patientencharakteristika bei Einschluss, z.B. zytogenetische Informationen
- b) Veränderungen der Behandlungsstandards bei der Induktion, Stammzellmobilisierung, Konditionierung und Erhaltungstherapie
- c) Geringe *compliance* und mögliche Selektionseffekte
- d) Möglichen Verzerrungen durch Folgetherapien.

Aufgrund der Entwicklung neuer Substanzen fehlen für heutige Therapieentscheidungen evidenzbasierte Antworten, welche Patienten von einer - ggf. sogar durch TASZT oder allogene Transplantation intensivierten - Hochdosistherapie in Vergleich zu den neuen Substanzen profitieren könnten (Femand 2007; Gertz 2009; Tricot 2008;).

In der Diskussion des Vorberichtes sprechen Sie auch verschiedene offene Fragen hinsichtlich der Behandlungsziele des multiplen Myeloms an, v. a. die Schwierigkeit der grundsätzlichen Entscheidung, ob primär „Heilung“ oder „Krankheitskontrolle“ angestrebt wird/werden kann. Dieser Problematik wird im Zusammenhang der Arzneimittelzulassung auch im Appendix 2 der Anticancer-Richtlinie Rechnung getragen, in der die verschiedenen Anforderungen zunächst nach Therapieziel und dann in Abhängigkeit der zu erwartenden/beobachteten Toxizität dargelegt sind (EMA/CHMP/EWP/520088/2008).

**Fazit:** Weder auf der Grundlage der von Ihnen berücksichtigten Volltext-Publikationen, noch auf den weiteren als Konferenzbeiträgen erschienenen Studien lassen sich verlässliche Aussagen hinsichtlich eines generellen Zusatznutzens für heutige Patienten mit dem Multiplen Myelom treffen. Eine Sonderstellung scheinen hierbei jedoch weiterhin Patienten einzunehmen, die nicht sehr gut auf die Ersttransplantation angesprochen haben.



Tabelle der verwendeten Operationalisierung für den Sicherheitsendpunkt „TRM“ (*transplant oder treatment-related mortality?*)

Studie	„TRM“ Definition	Wie in welcher Population berichtet	Start des Beobachtungszeitraums	Beobachtungsdauer	Andere, separat berichtete Todesursachen
<b>IFM94 (Attal 2003)</b>	Behandlungsbedingte Mortalität „toxische Effekte der Transplantation (Sepsis)“ „toxische Effekte während der Induktion (VAD) (Sepsis)“	Anzahl der Toten, % pro Arm; ITT	unklar	nicht berichtet	„Tod durch Myelom“ „kardiovaskuläre oder thromboembolische Erkrankung“ „andere Ursache“ „unbekannte Ursache“ „Selbstmord“
<b>MAG95</b>	Interim Analyse: „Toxische Todesursache“ (1) (85% der Gesamtpopulation)  Finale Auswertung „Frühes Versterben“ „Tod innerhalb 9 Monate nach Randomisierung inklusive toxische Todesursache und tödliche Krankheitsprogression“	% pro Arm, Population* nicht berichtet; (beide Definitionen)	Randomisierung	9 Monate („Frühes Versterben“)	nicht berichtet
<b>Bologna96 (Cavo 2007)</b>	„Transplantationsbedingte Mortalität schloss alle Todesfälle ein, die innerhalb 90 Tage nach Stammzelltransplantation beobachtet wurden und der Hochdosis-Therapie zuzuordnen waren.	% pro Arm; Population* nicht berichtet; (1)	Stammzelltransplantation	90 Tage	Anzahl der Todesfälle als Grund für nicht protokollgerechte Behandlung (Abbildung 2 in Cavo 2007)
<b>GMMG-HD2</b>	„TRM“ (unklar ob treatment or transplant)	% pro Transplantation; pro Arm, Population* nicht berichtet (1)	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
<b>DSMM-I</b>	„TRM“ (unklar ob treatment or transplant)	% pro Arm, Population nicht berichtet (2)	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet

\* ITT? Safety population? As treated? Per Protocol?

(1) Compliance mit der zweiten Transplantation unter 70%!

(2) berichtete Sicherheitspopulation: SASCT n=80; TASCT n=118, da 20 Patienten zum TASZT-Arm übergewechselt sind

## Referenzen

Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhal A, Romdhane NB, Omri HE, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Hassen AB, Msadek F, Saad A, Hsairi M, Boukef K, Amouri A, Louzir H, Dellagi K, Abdeladhim AB. 2008. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 111:1805-1810.

Abdelkefi, A., Ladeb, S., Torjman, L., Ben Othman, T., Lakhal, A., Ben Romdhane, N., Elloumi, M., Jeddi, R., Aissaoui, L., Ben Hassen, A., Msadek, F., Saad, A., and Hsairi, M. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhal A, Ben Romdhane N, El Omri H, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Ben Hassen A, Msadek F, Saad A, Hsairi M, Boukef K, Amouri A, Louzir H, Dellagi K, Ben Abdeladhim A, on behalf of the Tunisian Multiple Myeloma Study Group. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood*. 2008;111:1805-1810.[retraction of Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhal A, Romdhane NB, Omri HE, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Hassen AB, Msadek F, Saad A, Hsairi M, Boukef K, Amouri A, Louzir H, Dellagi K, Abdeladhim AB. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1805-10; PM. *Blood* 113[24], 6265. 2009. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/113/24/6265> [Zugriff 11.2.2011]

Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R. 2003. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2495-2502.

Bjorkstrand, B., Klausen, T. W., Remes, K., Gruber, A., Knudsen, L. M., Bergmann, O. J., Lenhoff, S., and Johnsen, H. Double versus single high-dose melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a region-based study in 484 patients from the Nordic area. *Hematology reviews* 1, e2. 2009. <http://www.doaj.org/doi/fulltext&passMe=http://www.pagepress.org/journals/index.php/hr/article/view/2> [Zugriff 11.2.2011]

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M. 2007. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 25:2434-2441.

CHMP/EWP/27994/08. Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man - Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration. 2008. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/2799408en.pdf> [Zugriff 11.02.2011]

CPMP/EWP/205/95 Rev.3. Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. 2005. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf) [Zugriff 09.02.2011]

Duff JM, Leather H, Walden EO, LaPlant KD, George TJ, Jr. 2010. Adequacy of published oncology randomized controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application. *J Natl Cancer Inst* 102:702-705.

EMA/CHMP/EWP/520088/2008. Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95; Rev. 3) on Confirmatory studies in Haematological malignancies. 2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500074949.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074949.pdf) [Zugriff 09.02.2011]

Feinstein AR. 1995. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. J Clin Epidemiol 48:71-79.

Fernand, J., Alberti, C., and Marolleau J. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cells (ABCS) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma [PL 10.2.2]. IXth International Myeloma Foundation Workshop, Salamanca. Haematologica 88[4], S59. 2003. [http://supplements.haematologica.org/Haematologica\\_2003\\_4\\_S1.pdf](http://supplements.haematologica.org/Haematologica_2003_4_S1.pdf) [Zugriff 11.2.2011]

Fernand, J., Alberti, C., and Marolleau J. High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long term follow-up of the prospective studies of the MAG group [PL 8.05]. Xth International Myeloma Foundation Workshop, Sydney. Haematologica . 2005. [http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005\\_Fernand\\_P8.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Fernand_P8.pdf) [Zugriff 11.02.2011]

Fernand, J. P. Should autologous transplant be part of the primary treatment in MM? NO. Haematologica 92[s2], 68-69. 2007. [http://myeloma.org/pdfs/Kos2007\\_Fernand.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Kos2007_Fernand.pdf) [Zugriff 11.02.2011]

Gertz, M. Is autologous stem cell transplantation the therapy of choice for the treatment of Multiple Myeloma patients? CONTRA. 2nd Heidelberg Myeloma Workshop 2009 . 2009. [http://mds-forum.onkodin.de/myelom2009/content/e54/e8239/e8258/index\\_ger.html](http://mds-forum.onkodin.de/myelom2009/content/e54/e8239/e8258/index_ger.html) [Zugriff 11.02.2011]

Giralt, S. and MD Anderson Study Center. A RANDOMIZED PHASE II TRIAL OF TANDEM TRANSPLANTATION VS THALIDOMIDE/DEXAMETHASONE MAINTENANCE THERAPY FOR PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA FAILING TO ACHIEVE COMPLETE REMISSION AFTER INTENSIVE INDUCTION THERAPY. 2000. <http://utm-ext01a.mdacc.tmc.edu/dept/prot/clinicaltrials/wp.nsf/Index/DM00-196> [Zugriff 11.02.2011]

Goldschmidt, H. Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial[PL8.02]. Haematologica 90[s1], 38. 2005. [http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005\\_Goldschmidt\\_P8.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Goldschmidt_P8.pdf) [Zugriff 11.02.2011]

Goldschmidt, H. Single vs double HDT in multiple myeloma. XIth International Myeloma Workshop, Kos . 2007. [http://myeloma.org/pdfs/Kos2007\\_Goldschmidt.pdf](http://myeloma.org/pdfs/Kos2007_Goldschmidt.pdf) [Zugriff 11.02.2011]

Hopewell, S., Dutton, S., Yu, L.-M., Chan, A.-W., and Altman, D. G. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. British Medical Journal 340. 2010. <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c723.full.pdf?sid=8fa07d30-1152-47c8-8ae1-34c467b5cf46> [Zugriff 11.2.2011]

Horowitz, M. Stem Cell Transplant With Lenalidomide Maintenance in Patients With Multiple Myeloma (BMT CTN 0702; NCT01109004). 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01109004?term=NCT01109004&rank=1> [Zugriff 11.6.2010]

International Conference on Harmonisation (ICH). Structure and content of clinical study reports E3. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use - harmonised tripartite guideline E3. 1995. <http://private.ich.org/LOB/media/MEDIA479.pdf> [Zugriff 9.2.2011]

Knop, S., Bauer, K., Hebart, H., Wandt, H., Trümper, L., Liebisch, P., Maschmeyer, G., Peest, D., Wolf, H., Kröger, N., Straka, C., Pfreundschuh, M., Coser, P., Meisner, C., and Kanz, L. A Randomized Comparison of Total-Marrow Irradiation, Busulfan and Cyclophosphamide with Tandem High-Dose Melphalan in Patients with Multiple Myeloma [#728]. American Society of Hematology Annual meeting 2007 Atlanta, USA. Blood 110[11]. 2007. <http://myeloma.org/ArticlePage.action?articleId=2252> [Zugriff 02.06.2010]

Knop, S. New approaches in first-line therapy - international perspective: 3. Germany - Younger patients. 2008. [http://mds-forum.onkodin.de/myelom2008/content/e54/e4466/e2568/index\\_ger.html](http://mds-forum.onkodin.de/myelom2008/content/e54/e4466/e2568/index_ger.html) [Zugriff 02.06.2010]

Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. 2009. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 101:100-106.

Mahendra, P. A randomised study of double versus single high dose therapy with autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with Stage II/III multiple myeloma (N0265041749). 2001. [http://www.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0265041749](http://www.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0265041749) [Zugriff 11.02.2011]

McGauran, N., Wieseler, B., Kreis, J., Schuler, Y. B., Kolsch, H., and Kaiser, T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* 11, 37. 2010. <http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-11-37.pdf> [Zugriff 11.2.2011]

Morris C, Iacobelli S, Brand R, Bjorkstrand B, Drake M, Niederwieser D, Gahrton G. 2004. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol* 22:1674-1681.

Ramsey, S. and Scoggins, J. Commentary: practicing on the tip of an information iceberg? Evidence of underpublication of registered clinical trials in oncology. *Oncologist*. 13[9], 925-929. 2008. <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/reprint/13/9/925> [Zugriff 11.2.2011]

Tam VC, Hotte SJ. 2008. Consistency of phase III clinical trial abstracts presented at an annual meeting of the American Society of Clinical Oncology compared with their subsequent full-text publications. *J Clin Oncol* 26:2205-2211.

Wilson, R. L., Gray, M. L., and Giralt, S. Barriers to second transplant for multiple myeloma in a randomised autologous tandem trial. IBMTR/ABMTR Participants' meeting, Keystone Colorado, January 2003. *Biol.Blood Marrow Transplant*. 9[2]. 2003.