

Kurzfassung

Hintergrund

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten symptomatischen Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt. Die Überlebenszeit schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. Eine Spontanheilung ist nicht bekannt. Deshalb sollte die Therapie lange Remissionszeiten und eine möglichst gute Lebensqualität für den einzelnen Patienten erreichen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Nutzens einer Behandlungsstrategie mit Einbezug einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Dazu sollte zum einen der Zusatznutzen der als Standardtherapie geltenden einfachen autologen Stammzelltransplantation mit einer mehrfach angewandten autologen Stammzelltransplantation untersucht werden. Zum anderen sollte der Zusatznutzen der allogenen Stammzelltransplantation hinsichtlich des Spendertyps (verwandt bzw. nicht verwandt), der Intensität (dosisreduzierte versus nicht dosisreduzierte Konditionierungstherapie), der alleinigen oder kombinierten Anwendung (mit einer autologen Transplantation) und im Vergleich zu einer medikamentösen Strategie (zum Beispiel zytostatische Chemotherapie oder immunmodulatorische Therapie) untersucht werden. Aus dieser Fragestellung ließen sich 9 mögliche Vergleiche ableiten.

Methoden

Die Zielpopulation bildeten Patienten mit Multiplem Myelom. Eingeschlossen wurden nur Studien, in denen der Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom mindestens 80 % betrug oder in denen eine Subgruppenanalyse für diese Patienten durchgeführt wurde.

Dabei wurden als patientenrelevante Zielgrößen die Überlebenszeit (Gesamtüberleben oder Überleben in Kombination mit patientenrelevanten Ereignissen wie z. B. Krankheitsprogression), relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse (z. B. therapiebezogene Mortalität, schwere lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD [Spendergegen-Empfänger-Reaktion], lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen, Sekundärneoplasien etc.) und gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt. Lagen jeweils Studien höherer Evidenzstufe in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden ausgehend von randomisierten kontrollierten Studien auch Studien mit niedrigerer Evidenzstufe bis hin zu retrospektiven Studien mit Kontrollgruppe in die Bewertung einbezogen. Weiterhin konnten Studien ohne Kontrollgruppe in die Bewertung aufgenommen werden, sofern sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben hätten, dass durch die Prüfinterventionen bei diesen Fragestellungen *dramatische Effekte* zu erzielen sein könnten.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Erfasst wurde der Zeitraum bis zum 15.03.2009. Für den Abschlussbericht wird eine Update-Recherche durchgeführt. Darüber hinaus wurden Studienregister, Unterlagen des G-BA, ggf. Kontaktaufnahmen mit Studiengruppen, Fachgesellschaften und Autoren durchsucht bzw. angefragt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 15 Studien die Einschlusskriterien und wurden in die Nutzenbewertung aufgenommen. Diese lieferten Ergebnisse zu 5 von 9 möglichen Vergleichen. Keine der Studien untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

1) Mehrfache autologe vs. einfache autologe Stammzelltransplantation

In den 2 randomisierten multizentrischen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial wurden insgesamt 720 Patienten eingeschlossen und ausgewertet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zwischen 68 und 75 Monaten.

Die 2 eingeschlossenen Studien zeigten keine einheitlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Während die ältere der beiden Studien einen statistisch signifikanten Vorteil für die Gruppe mit zweifacher autologer Stammzelltransplantation fand (medianes Überleben nach Diagnose: 58 versus 48 Monate, p-Wert des Log-rank-Tests = 0,01), zeigte sich in der jüngeren Studie mit einem heute empfohlenen Therapieprotokoll für die Vergleichsgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (medianes Überleben nach Therapiebeginn: 71 versus 65 Monate, p-Wert des Log-rank-Tests = 0,90). Aus den heterogenen Einzelergebnissen ließ sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation ableiten. Dieser Hinweis auf einen Zusatznutzen bezieht sich jedoch auf ein heute nicht mehr empfohlenes Therapieprotokoll für die einfache autologe Stammzelltransplantation.

Beide Studien berichteten zu kombinierten Überlebenszielgrößen statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen Stammzelltransplantation. So betrug das mediane ereignisfreie Überleben in der einen Studie 35 versus 23 Monate (p-Wert = 0,001) und bei der anderen Studie betrug das ereignisfreie Überleben nach 7 Jahren 20 % versus 10 % (p-Wert = 0,03). Hieraus ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen der zweifachen autologen Stammzelltransplantation für diese Zielgrößen.

Zu allen weiteren Zielgrößen (transplantationsbezogene Mortalität, therapiebezogene Komplikationen) konnte weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Schaden abgeleitet werden.

2) *Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie*

Aus 2 jeweils 3-armigen multizentrischen Studien mit 509 Patienten (davon 448 ausgewertet) konnten Informationen zu diesem Vergleich gewonnen werden. Die mediane Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen betrug zwischen 3 und 92 Monaten. Bei beiden Studien wurden die Ergebnisse aus dem jeweils nicht randomisierten Arm zur allogenen Stammzelltransplantation mit den Ergebnissen aus einem der randomisierten Arme (Vergleich einer autologen Stammzelltransplantation mit einer nicht myeloablativen Chemotherapie) verglichen. Die nicht randomisierte Zuteilung zur Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation erfolgte auf Basis der Spenderverfügbarkeit, des Alters und / oder der Begleiterkrankungen, was die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Keine der Studien nahm eine Analyse des hier interessierenden Vergleichs vor. Das Verzerrungspotenzial wurde für beide Studien als hoch eingestuft. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass für wesentliche Aspekte des Verzerrungspotenzials eine Verzerrung zugunsten der Interventionsbehandlung angenommen werden konnte (die Einschlusskriterien für das Alter begünstigten in beiden Studien die allogene Stammzelltransplantation).

Die Hazard Ratios (HR) zur Gesamtmortalität ergaben für beide Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation (jeweils allogene Stammzelltransplantation versus nicht myeloablative Chemotherapie: HR = 2,53 [1,68; 3,83]; HR = 6,36, 95%-KI [3,33; 12,14]). Die Ergebnisse der Einzelstudien ergaben Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien.

Beide Studien zeigten zur therapiebezogenen Mortalität eine höhere Rate in der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation (34 % versus 4 %; 39 % versus 0,4 %; in beiden Studien p-Wert < 0,001) und eine erhöhte Infektionsrate in der Gruppe der allogenen Transplantierten Patienten. Dies wurde ebenfalls als ein Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit bezüglich dieser Zielgrößen gedeutet.

Hinweise auf oder Belege für einen Zusatznutzen oder Schaden konnten designbedingt aus diesen Studien nicht abgeleitet werden. Eine Ausnahme stellte die akute (Grad III–IV) und chronische extensive Spender-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD) dar, die in 1 Studie 11 % und 25 % betrug und in der zweiten Studie in 2 Fällen (6 %) tödlich verlief. Dieses Ergebnis wurde vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkung der Behandlung nur in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten auftreten kann, als Beleg für einen Schaden gewertet.

3) *Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation*

Es wurden 7 nicht randomisierte kontrollierte Studien, in denen 928 Patienten ausgewertet

wurden, identifiziert. Bei 4 der Studien blieb unklar, ob diese ausschließlich prospektiv geplant worden waren. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 15,6 und 92 Monaten. Die beiden Studien aus dem vorausgehenden Vergleich (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie) lieferten auch Ergebnisse zu diesem Vergleich. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 7 Studien als hoch eingeschätzt. Beispielsweise erfüllte keine der Studien die Kriterien einer genetischen Randomisierung. Zusätzlich wurde die Zuteilung in die Behandlungsgruppen in 6 von 7 Studien vom Alter der Patienten abhängig gemacht. Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. eine entsprechende Berücksichtigung von Ungleichheiten war in keiner der Studien gegeben. Die ungleichen Einschlusskriterien führten letztlich dazu, dass die Ergebnisse unabhängig vom Verzerrungspotenzial in allen Studien schwer zu interpretieren waren und eine Ableitung von Belegen oder Hinweisen nicht möglich war.

Alle 7 Studien lieferten Ergebnisse zur Gesamtmortalität und zeigten alle eine Effektrichtung zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Die Hazard Ratios lagen in einem Bereich von 1,25–11,9 zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation. Alle Studien bis auf 1 machten Angaben zur transplantationsbezogenen bzw. therapiebezogenen Mortalität. Alle Schätzer zeigten numerisch eine deutliche Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation. Die Ergebnisse zu den Zielgrößen Gesamtmortalität und therapiebezogene (transplantationsbezogene) Mortalität lieferten jeweils Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation.

Zu weiteren Zielgrößen (ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben, Sekundärneoplasien, tödliche Infektionen) konnte keine Aussage zum Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden. Eine Ausnahme stellte die Zielgröße GVHD dar, die mit einer Häufigkeit von bis zu 29 % (akute GVHD III–IV) bzw. 52 % (extensive chronische GVHD) auftrat. Dieses Ergebnis wurde vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkung der Behandlung nur in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten auftreten kann, als Beleg für einen Schaden gewertet.

4) Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Für diese Fragestellung wurden 2 retrospektive Registeranalysen und eine prospektive Studie mit historischem Vergleich eingeschlossen. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 6 und 36 Monaten. In allen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft. Bereits die Studiendesigns bargen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Sowohl für das Gesamt- als auch für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein einheitliches Bild. Die therapiebezogene bzw. nicht rezidivbedingte Mortalität war in allen 3 Studien in der Behandlungsgruppe mit dosisreduzierter Konditionierung statistisch signifikant

erniedrigt. Bedingt durch das hohe Verzerrungspotenzial und die teils heterogenen Ergebnisse ließ sich zu keiner der interessierenden Zielgrößen ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden für eine der Behandlungsoptionen ableiten.

5) *Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation*

Für die Fragestellung dieses Vergleichs wurden 3 multizentrische, prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 24 und 62 Monaten. Das Verzerrungspotenzial wurde für 1 Studie mit genetischer Randomisierung als niedrig und für die beiden anderen Studien als hoch bewertet.

Für die Zielgröße Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben ergab sich ein heterogenes Bild. Da sich jedoch in der genetisch randomisierten Studie mit geringem Verzerrungspotenzial ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung ergab, konnte hieraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diese Variante der Stammzelltransplantation gegenüber der autologen Transplantation abgeleitet werden. Für die Zielgröße GVHD (Grad III–IV), die ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann, wurde der Schaden als belegt angesehen. Für alle anderen untersuchten Zielgrößen ließ sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden ableiten.

Fazit

Dieser Bericht untersuchte 9 Vergleiche zum Nutzen einer Stammzelltransplantation (SZT) beim Multiplen Myelom. Alle Aussagen beziehen sich in erster Linie auf eine SZT bei nicht vorbehandelten Patienten (bei 2 Vergleichen auch auf Mischpopulationen aus vor- und nicht vorbehandelten Patienten, in keinem Fall jedoch auf therapierefraktäre Patienten) mit Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder eine vergleichbare Zielgröße, unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität). Für keinen Vergleich fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlauben hätten. Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien jüngeren Patienten (≤ 65 –70 Jahre) als Erstlinientherapie empfohlenen autologen SZT (im Vergleich zu Behandlungsstrategien ohne SZT) war nicht Gegenstand des Berichts. Folglich wurde die Bedeutung, die die autologe SZT als Erstlinientherapie in Kombination mit und im Vergleich zu den neueren Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib u. a.) haben könnte, nicht untersucht.

Von allen Vergleichen zeigte sich nur für die *zweifache* autologe SZT ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der *einfachen* autologen SZT (Zielgröße ereignis- bzw. rezidivfreies Überleben). Für das Gesamtüberleben fand sich mit Einschränkungen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Für die allogene SZT ließen sich mangels Studien *keine* Aussagen zur Verwendung nicht verwandter Spenderquellen treffen.

Sofern *verwandte* Spender als Stammzellquelle eingesetzt wurden, ergaben sich für die allogene SZT Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und unerwünschter Ereignisse. Diese Unterlegenheit fand sich sowohl im Vergleich zur autologen SZT als auch im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für die ausschließlich bei der allogenen SZT auftretende GVHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Dies muss vor dem Hintergrund einer fehlenden Überlegenheit der allogenen SZT bei den anderen betrachteten Zielgrößen gesehen werden.

Für die *allogene* SZT mit dosisreduzierter Konditionierung ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben, jeweils im Vergleich zur autologen SZT. Bei demselben Vergleich konnte eine GVHD (Grad III–IV) ausschließlich unter der allogenen SZT mit dosisreduzierter Konditionierung auftreten, sodass diese Ereignisse als ein Beleg für einen Schaden bzgl. der Zielgröße GVHD *gewertet* wurden. Allerdings muss dieser Schaden gegen den potenziellen Nutzen bei den Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben abgewogen werden. Im Vergleich zur SZT mit myeloablativer Konditionierung konnte für keine der Zielgrößen ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der allogenen SZT mit reduzierter Konditionierung festgestellt werden. Die gefundene, numerisch konsistente Reduzierung der therapiebedingten Mortalität rechtfertigt im Rahmen künftiger Studien mit designbedingt höherer Aussagekraft einen möglichen Vorteil der Intensitätsreduzierung weiter zu untersuchen.

Ein Einsatz der allogenen SZT ist beim derzeitigen Kenntnisstand für die Indikation Multiples Myelom nur im Rahmen von Studien und nur im Rahmen dosisreduzierter Konditionierungsstrategien zu vertreten. Eine wesentliche Anforderung an künftige Studien sind die Erhebung von Lebensqualitätsdaten und die Verwendung randomisierter Studienkonzepte. Dies gilt umso mehr, als die Erkrankung auch heute noch für die meisten Patienten als unheilbar angesehen wird.

Schlagwörter: Multiples Myelom, Stammzelltransplantation, allogene Transplantation, autologe Transplantation, systematische Übersicht, Nutzenbewertung