

## **Kurzfassung**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, eine Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom (HL) bei erwachsenen Patienten durchzuführen.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung verschiedener Formen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit HL im Vergleich

- zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport sowie
- zur autologen Stammzelltransplantation

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus zielt die Untersuchung darauf ab, verschiedene Formen der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit HL hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele untereinander zu vergleichen:

- allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender
- allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit vorausgehender myeloablativer versus dosisreduzierter Konditionierung

## **Methoden**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Studien bildeten erwachsene Patienten mit HL. Eingeschlossen wurden nur Studien, in denen der Anteil an erwachsenen HL-Patienten mindestens 80 % betrug oder in denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt wurden.

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten: Überlebenszeit (Gesamtüberleben), krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, relevante therapiebedingte Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität (zum Beispiel Fatigue) sowie psychosoziale Aspekte.

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE, PubMed sowie Cochrane

Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die letzte Recherche erfolgte im April 2010. Darüber hinaus hat vom Zeitpunkt der letzten Recherche bis Juni 2010 eine ergänzende Suche mittels der Auto-Alert-Funktion in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE stattgefunden. Zudem wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische und narrative<sup>1</sup> Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen), öffentlich zugängliche Studienregister und Abstractbände bzw. Internetseiten internationaler Kongresse durchsucht. Fachgesellschaften und Studiengruppen wurden schriftlich zu laufenden oder abgeschlossenen, aber noch unpublizierten Studien angefragt.

Neben RCTs wurden auch folgende Studientypen in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn Studien einer jeweils höheren Evidenzstufe in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vorlagen: prospektive vergleichende Studien mit einer Zuteilung in die Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit (sogenannte „genetisch randomisierte“ Studien), prospektive nicht randomisierte Studien mit einer Vergleichsgruppe und retrospektive vergleichende Studien. Auch wurden Registerauswertungen, die 2 Behandlungsoptionen miteinander verglichen, berücksichtigt. Erfolgte die Darstellung innerhalb dieser Studien für verwandte und nicht verwandte Spender nicht getrennt, wurden die Autoren um differenzierte Angaben gebeten. Darüber hinaus wurden nicht vergleichende Studien in die Nutzenbewertung einbezogen, wobei eine Mindestanzahl von 10 Patienten der zu überprüfenden Indikation eingeschlossen sein musste.

Für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wurde das Verzerrungspotenzial bewertet. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Meta-Analysen wurden aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien und innerhalb der Ergebnisdarstellung nicht durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Insgesamt erfüllten 30 Studien die definierten Einschlusskriterien. Davon konnten 8 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Einzig zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender lagen 5 Studien vor. Bei keiner dieser Studien handelte es sich um einen RCT. Darüber hinaus wurden 2 Registerauswertungen ohne vergleichende Darstellung und 1 prospektive nicht vergleichende Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da zu den anderen Fragestellungen des Berichts keine Studien identifiziert wurden, konnten diese nicht beantwortet werden.

In den 8 eingeschlossenen Studien wurden 454 Patienten allogenen transplantiert. Davon erhielten 245 Patienten das Transplantat eines nicht verwandten Spenders (6 Studien), weitere

---

<sup>1</sup> Da nur wenige systematische Übersichtsarbeiten zur Fragestellung dieses Berichts existieren, wurden auch ausführliche narrative Übersichtsarbeiten berücksichtigt.

60 bekamen nicht verwandtes Nabelschnurblut. Demgegenüber standen 121 Patienten mit Transplantaten verwandter Spender. Weitere 28 Patienten erhielten ein Transplantat von haploidentischen Spendern.

Alle Patienten der eingeschlossenen Studien waren intensiv vorthera­piert und erhielten mit wenigen Ausnahmen ein dosisreduziertes Konditionierungsregime. Die Patientenkollektive und auch die eingesetzten Therapieprotokolle waren zwischen den Studien nur wenig vergleichbar.

Von den 5 Studien mit vergleichenden Darstellungen war lediglich 1 Studie in ihrer Zielstellung direkt auf den für die Teilfragestellung allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender relevanten Vergleich ausgerichtet. Die anderen 4 Studien hatten primär andere Zielstellungen, lieferten aber relevante ungeplante Vergleiche. Das Verzerrungspotenzial der 5 Studien wurde als hoch eingestuft. Ebenso wurde das Verzerrungspotenzial der 3 nicht vergleichenden Studien aufgrund ihres Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien mit haploidentischen und nicht verwandten Nabelschnurblutspendern separat präsentiert.

Angaben zum Gesamtüberleben waren für alle 4 vergleichenden Studien mit nicht verwandten Spendern verfügbar. Statistisch signifikante Unterschiede waren zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht zu verzeichnen. Eine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps war nicht zu beobachten.

Auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens, das in allen Studien berichtet wurde, gab es keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps. Nur in 1 Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.

Die Ergebnisse zur therapieassoziierten bzw. Nichtrezidivmortalität, die in 3 Studien berichtet wurden, ergaben ebenfalls kein einheitliches Bild. In 1 Studie war der Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht statistisch signifikant, in 1 Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Patientenkollektiv mit nicht verwandten Spendern. In der dritten Studie war eine Tendenz zugunsten der Patienten mit verwandtem Spender zu beobachten.

In 3 der 4 vergleichenden Studien mit nicht verwandten Spendern waren Angaben zur akuten und chronischen GvHD (Graft-versus-Host-Disease) zu entnehmen. Die Auftretenshäufigkeit einer akuten GvHD (Grad II–IV) variierte zwischen den Patientenkollektiven der eingeschlossenen Studien sehr stark. Auch bei der chronischen GvHD variierte die Auftretenshäufigkeit. Allerdings war die Definition dieser Zielgröße nicht in allen Studien eindeutig, weshalb ein direkter Vergleich zwischen den Studien nicht möglich war. Sowohl

für die akute als auch für die chronische GvHD zeigte sich nur in 1 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gruppe der Patienten, die ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhielten. In den anderen Studien war keine einheitliche Tendenz zugunsten eines Spendertyps zu erkennen.

#### *Nabelschnurblutspender*

In der Studie mit nicht verwandten Nabelschnurblutspendern zeigten sich im Gesamt- und progressionsfreien Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Angaben zur transplantationsassoziierten oder Nichtrezidivmortalität waren der Studie nicht zu entnehmen. Bei der akuten GvHD lag die Rate mit 70 % in beiden Patientenkollektiven über der der zuvor beschriebenen Studien. Sowohl die akute als auch die ausgedehnte („extensive“) chronische GvHD erwies sich zwischen den Therapiegruppen als statistisch nicht signifikant. Nur in dieser Studie waren detaillierte Daten zu Infektionen bei HL-Patienten verfügbar. Bakteriell bedingte Infektionen kamen am häufigsten vor, gefolgt von viralen und Pilzinfektionen. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht.

#### *Haploidentische Spender*

Das Gesamtüberleben der Patienten in der einzigen Studie mit haploidentischen Spendern unterschied sich nicht statistisch signifikant von dem der Studienkollektive mit verwandten oder nicht verwandten Spendern der Studie. Das progressionsfreie Überleben hingegen wies einen statistisch signifikanten Unterschied zu beiden Kollektiven zugunsten der haploidentischen Spender auf. Bei der Rate der Nichtrezidivmortalität ergaben sich bei den Patienten mit haploidentischem Spender sehr ähnliche Werte wie bei den nicht verwandten Spendern in dieser Studie, dagegen war die Rate in der Gruppe mit verwandten Spendern statistisch signifikant erhöht. Die akuten GvHD-Raten waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate der chronischen GvHD in der Gruppe der haploidentischen Spender erwies sich als nicht statistisch signifikant erniedrigt.

#### *Nicht vergleichende Studien*

In der nicht vergleichenden Studie mit nicht verwandten Spendern zeigten sich tendenziell schlechtere Ergebnisse für die meisten Endpunkte als in den vergleichenden Studien. Bei den beiden nicht vergleichenden Studien mit Nabelschnurtransplantaten ergab sich für das Gesamtüberleben eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der einzigen vergleichenden Studie, die nicht verwandtes Nabelschnurblut verwendete. Die Schätzer für das progressionsfreie Überleben waren dagegen etwas niedriger.

Zu weiteren schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen, sekundären Neoplasien sowie zur Lebensqualität und zu psychosozialen Aspekten waren keiner der 8 eingeschlossenen Studien verwertbare Daten zu entnehmen.

Zusammengefasst ergaben sich nur vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit verwandtem und nicht verwandtem Spender. Die Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der kleinen Patientenkollektive und des hohen Verzerrungspotenzials der Studien zu betrachten. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der mit verwandtem Spender kann daher aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden. Eine Äquivalenz kann allerdings aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden, da zur Untersuchung von Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitshypothesen spezielle Methoden erforderlich sind.

## **Fazit**

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit der autologen Transplantation oder mit der zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. So bleibt die Frage nach dem Nutzen und Schaden der allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber diesen Therapiealternativen im Grundsatz unbeantwortet.

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem und verwandtem Spender konnten dagegen einige wenige Studien identifiziert werden. Aus diesen Studien ließ sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Transplantation mit einem verwandten Spender ableiten. Eine Äquivalenz kann allerdings aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden.

*Weiterer Forschungsbedarf* ist insbesondere bei der Auswertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom zu sehen. Studien, die nicht nach Spendertypen ausgewertet wurden, lassen erkennen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur alleinigen chemo- und / oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Hodgkin-Lymphom das Gesamtüberleben deutlich verbessert. Diese Studien konnten aufgrund der nicht nach Spendertypen getrennten Auswertung nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Hinblick auf die Frage des Stellenwerts des Spendertyps sollten die Behandlungsarme der allogenen Transplantation in solchen Studien in Zukunft getrennt für Patienten mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender ausgewertet werden. Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur autologen Transplantation bei (mehrfach) rezidivierten oder therapieresistenten Patienten wurden nicht identifiziert, sodass unklar ist, ob der beobachtete Überlebensvorteil auch für diesen Vergleich zutrifft.

In allen für diesen Bericht gesichteten Studien handelte es sich um (mehrfach) rezidivierte oder therapieresistente Patienten, die intensiv vortherapiert wurden und in der Mehrzahl auch

bereits eine autologe Transplantation erhalten hatten. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studien erscheint es daher gerechtfertigt, diesen Patienten aufgrund mangelnder Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht verwandtem Spender – anzubieten. Voraussetzung ist allerdings, dass die Patienten hinreichend belastbar sind und eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erfolgt.

**Schlagwörter:** Morbus Hodgkin, Lymphome, Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation, Chemotherapie, systematische Übersicht