

IQWiG-Berichte – Nr. 293

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update

Rapid Report

Auftrag: N14-03
Version: 1.0
Stand: 30.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.10.2014

Interne Auftragsnummer:

N14-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Karla Bergerhoff, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Maria-Inti Metzendorf, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Steinzen, Andrea
- Rodenhäuser, Lina
- Sauerland, Stefan
- Waffenschmidt, Siw

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
Kurzfassung	xi
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	7
3 Projektbearbeitung	8
4 Methoden	9
5 Ergebnisse	11
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche	11
5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	12
5.1.2.1 Übersichtsarbeiten	12
5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	13
5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	16
5.2 Resultierender Studienpool	16
5.3 Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation	20
5.4 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie	20
5.5 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie	20
5.6 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation	21
5.7 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation	21
5.8 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	21
5.8.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	21
5.8.1.1 Studiendesign und Studienpopulation	21
5.8.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten.....	23
5.8.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials	23
5.8.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	25
5.8.2.1 Gesamtüberleben	25

5.8.2.2	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	25
5.8.2.3	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse.....	26
5.8.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	27
5.8.3	Zusammenfassung	27
5.9	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.....	28
5.10	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzellstransplantation mit myeloablativer Konditionierung	28
5.10.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie.....	28
5.10.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	28
5.10.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	30
5.10.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	31
5.10.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	34
5.10.2.1	Gesamtüberleben	34
5.10.2.2	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	35
5.10.2.3	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse.....	36
5.10.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	37
5.10.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Bensinger-2012-Studie	37
5.10.4	Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung	38
5.11	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation.....	40
5.11.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	41
5.11.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	41
5.11.1.2	Wesentliche Therapiekomponenten.....	44
5.11.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	45
5.11.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	49
5.11.2.1	Gesamtüberleben	49
5.11.2.2	Therapiebezogene Mortalität (TRM).....	50
5.11.2.3	Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse.....	51
5.11.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte	52
5.11.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der HOVON-50/54-Studie und des Studien-Updates zu Björkstrand 2011.....	52
5.11.4	Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation	53

5.12 Zusammenfassung der Beleglage.....	58
6 Diskussion.....	62
6.1 Aus den eingeschlossenen Studien resultierender Informationskörper.....	62
6.1.1 Autologe Mehrfachtransplantation.....	62
6.1.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	63
6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender	63
6.1.4 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative allogene Stammzelltransplantation.....	63
6.1.5 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation	64
6.2 Studien unklarer Relevanz.....	65
6.3 Anmerkungen zu Surrogatendpunkten und kombinierten Endpunkten	65
6.4 Risikostratifizierung, Lebensqualität, Behandlungsstrategien.....	66
7 Fazit.....	67
8 Liste der eingeschlossenen Studien	68
8.1 Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation.....	68
8.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie	69
8.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie	70
8.4 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....	70
8.5 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....	70
8.6 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	72
8.7 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.....	72
8.8 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung	72
8.9 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation.....	73
9 Literatur	76
Anhang A – Suchstrategien	86
A.1 – Bibliografische Literaturrecherche	86
A.2 – Suche in Studienregistern	88
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	90
Anhang C – Liste der gesichteten Übersichtsarbeiten.....	94

Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben	98
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01	3
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	13
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (aus der Recherche zum Abschlussbericht N05-03C)	15
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung (alphabetisch)	18
Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung (Interventionsart und Studiendesign)	19
Tabelle 6: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation.....	22
Tabelle 8: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie.....	23
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	24
Tabelle 10: Überblick der patientenrelevanten Endpunkte	25
Tabelle 11: Gesamtüberleben.....	25
Tabelle 12: Therapiebezogene Mortalität	26
Tabelle 13: Akute / chronische GvHD.....	27
Tabelle 14: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender und nicht verwandtem Spender)	28
Tabelle 15: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studie	29
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation.....	30
Tabelle 17: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
Tabelle 18: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie.....	31
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	32
Tabelle 20: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	34
Tabelle 21: Gesamtüberleben.....	35
Tabelle 22: Therapiebezogene Mortalität	35
Tabelle 23: Tödlich verlaufende Infektionen und andere unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.....	36
Tabelle 24: Akute / chronische GvHD.....	37
Tabelle 25: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative Konditionierung)	40
Tabelle 26: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien	42
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien.....	43
Tabelle 28: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien	44

Tabelle 29: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie	45
Tabelle 30: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	47
Tabelle 31: Überblick der patientenrelevanten Endpunkte	49
Tabelle 32: Gesamtüberleben.....	50
Tabelle 33: Therapiebezogene Mortalität	51
Tabelle 34: Akute / chronische GvHD	52
Tabelle 35: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach patientenrelevanten Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)	57
Tabelle 36: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen (Update-)Literaturrecherche und des Literaturscreenings	12
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo-MAC	allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung
allo-RIC	allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung
CCT	controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation (europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation)
EFS	event-free survival (ereignisfreies Überleben)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	graft-versus-host-disease (Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
HLA	humanes Leukozytenantigen
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hämato-Onkologie für Erwachsene in den Niederlanden)
HR	Hazard Ratio
IMWG	International Myeloma Working Group (internationale Myelom-Arbeitsgruppe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System (Stadieneinteilung für Multiples Myelom)
ITT	intention to treat (Auswertungsstrategie gemäß Behandlungsintention)
KI	Konfidenzintervall
non-CCT	vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TAD	Thalidomid, Adriamycin (= Doxorubicin), Dexamethason
TRM	treatment-related mortality (therapiebezogene Mortalität)
VAD	Vincristin, Adriamycin (= Doxorubicin), Dexamethason

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 16.10.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Aktualisierung der Nutzenbewertung einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags N05-03C ergeben.

Methoden

Für den vorliegenden Rapid Report fand im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N05-03C.

In den Bericht konnten für 9 mögliche verschiedene Vergleiche randomisierte kontrollierte Studien (RCT), kontrollierte klinische Studien (CCT) oder vergleichende Studien unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT (sogenannte non-CCT) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen. Dabei wurden Studien mit niedrigerem Evidenzgrad ausschließlich in die Bewertung einbezogen, wenn Studien mit höherem Evidenzgrad nicht in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich vorlagen.

Es wurde eine systematische (Update-)Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgten eine Suche nach relevanten (systematischen) Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie eine 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). Die Aktualisierung der Suche fand am 17.10.2014 statt. Darüber hinaus wurden (systematische) Übersichten sowie die öffentlich zugänglichen Studienregister Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal durchsucht. Des Weiteren wurden vom G-BA Autorenanfragen bezüglich Studienergebnissen zu bereits im Abschlussbericht N05-03C identifizierten Studien gestellt, zu denen keine Vollpublikation vorlag.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche und aus der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie für potenziell relevante Studien aus (systematischen) Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der

einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Die Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß dem aktuell gültigen Methodenpapier.

Ergebnisse

Zu 3 von 9 Fragestellungen lagen weder zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C noch bei Erstellung des Arbeitspapiers GA11-01 oder dieses Rapid Reports Daten vor. Dies betraf die folgenden Fragestellungen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie, myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation und allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.

Zu 3 weiteren Fragestellungen konnten im Abschlussbericht N05-03C Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung verwendet werden (mehrfache versus einfache autologe Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie und myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation). Weitere Studien wurden hierzu im Rahmen der Update-Recherche nicht gefunden. Die Gesamtaussagen des Abschlussberichts N05-03C änderten sich daher nicht.

Zu den drei übrigen Fragestellungen konnten durch die Update-Recherche weitere Studien identifiziert werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden erläutert.

Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Zur Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender konnte in der Update-Recherche eine kleine retrospektive Studie (non-CCT) identifiziert werden (El-Cheikh 2012). In der Studie fand sich für keinen der berichteten Endpunkte wie Gesamtüberleben, therapie-beziehungsweise transplantationsbezogene Mortalität oder Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) ein statistisch signifikanter Unterschied. Es konnte für keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ermittelt werden.

Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Für die Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung konnte zusätzlich zu den 3 bereits im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003) eine weitere Publikation identifiziert werden (Bensinger 2012). Bei der Studie handelte es sich ebenso wie bei den 3 anderen um einen non-CCT. Bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD wies sie in dieselbe Richtung wie die 3 zuvor eingeschlossenen Studien. Zudem berichtete die neu eingeschlossene Bensinger-2012-Studie als einzige Studie innerhalb dieser

Fragestellung Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie tödlich verlaufende Infektionen (26 % vs. 4 %), multiples Organversagen (11 % vs. 0 %), idiopathisches Pneumoniesyndrom (6 % vs. 0 %) und tödlich verlaufende akute GvHD (13 % vs. 0 %) traten in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung statistisch signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung. Einzig die tödlich verlaufende chronische GvHD (1 % vs. 9 %) kam in letztgenannter Gruppe statistisch signifikant häufiger vor als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung. Aufgrund der insgesamt geringen qualitativen Ergebnis-sicherheit hat sich die Gesamtbewertung des Abschlussberichts N05-03C nicht geändert: Es konnte bei dieser Fragestellung zu keinem der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben

Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Zu der letzten der 9 Fragestellungen lagen die meisten Studien vor. In insgesamt 6 Studien wurde die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer autologen Stammzelltransplantation verglichen. 4 dieser Studien waren bereits Bestandteil des Abschlussberichts N05-03C (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). Eine weitere wurde im Arbeitspapier GA11-01 evaluiert (BMT CTN 0102). In der Update-Recherche zu diesem Rapid Report wurde neben einem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie eine sechste Studie identifiziert (HOVON 50/54). Bei allen Studien handelte es sich um kontrollierte klinische Studien, wobei 2 die Kriterien einer sogenannten genetischen randomisierten Studie erfüllten.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich insgesamt ein uneinheitliches Bild mit einem statistisch signifikanten Ergebnis (Bruno 2007: Hazard Ratio = 0,5, 95 %-Konfidenzintervall [0,3; 0,8], p-Wert < 0,001) zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation (auto-allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation (auto-auto). In der Studie Björkstrand 2011, in der die Patienten im Kontrollarm fakultativ eine einfache oder zweifache autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war (p-Wert = 0,03). In den 4 anderen Studien (BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten gegenüber dem Arbeitspapier GA11-01 die Ableitung der Beleglage nicht: Die Studien ergaben einen Hinweis darauf, dass die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation

im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation einen Zusatznutzen im Gesamtüberleben bietet.

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt berichteten, in der auto-allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der (auto-)auto-Gruppe. In 3 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011, HOVON 50/54) wurden statistisch signifikante Nachteile für die auto-allo-RIC-Gruppe berichtet ($p < 0,001$), wobei sich dieser Nachteil in der BMT-CTN-0102-Studie nur auf einen Teil der Patienten bezog. Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten, aber nicht für die 8-Jahres-Raten berichtet. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Unverändert lässt die vorhandene Evidenz den Hinweis darauf zu, dass die allogene Stammzelltransplantation und dosisreduzierte Konditionierung (nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation eine erhöhte therapiebezogene Mortalität und damit einen Schaden nach sich zieht.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten kamen in diesem Rapid Report keine neuen Informationen hinzu, weshalb die Bewertung des Arbeitspapiers GA11-01 bestehen blieb: Die Datenlage war unzureichend und es fand sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der auto-allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannbreite von 11 bis 48 % und 23 bis 66 %. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation gewertet.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

Fazit

Unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten und in diesem Rapid Report neu eingeschlossenen Studien änderte sich gegenüber den früheren Berichten für keine der 9 Fragestellungen die Ableitung der Beleglage oder das Fazit.

Schlagwörter: Stammzelltransplantation, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Stem Cell Transplantation, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, Systematic Review

1 Hintergrund

Mit Datum vom 19.09.2011 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) den Abschlussbericht mit der Auftragsnummer N05-03C zur Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom fertiggestellt und dem Auftraggeber zugeleitet. Kurz nach Fertigstellung des Abschlussberichts N05-03C wurde eine weitere große Studie publiziert, weshalb ein ergänzendes Arbeitspapier zu derselben Thematik mit der Auftragsnummer GA11-01 erstellt wurde [1]. Dessen Fertigstellung erfolgte am 19.12.2011. Das Arbeitspapier konnte somit zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt werden.

Hauptziel der dem Abschlussbericht N05-03C zugrunde liegenden Untersuchung war

- die Bewertung des Nutzens einer Behandlungsstrategie mit Einbezug einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

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 (Tabelle 1).

Insgesamt erfüllten 16 Studien die Einschlusskriterien des Abschlussberichts N05-03C und wurden in dessen Nutzenbewertung aufgenommen. Darüber hinaus wurde eine weitere Studie in einem Arbeitspapier einer näheren Betrachtung unterzogen. Die 17 Studien lieferten Ergebnisse zu 5 der 9 möglichen Vergleiche (Tabelle 1). Keine der Studien lieferte Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei 2 der Studien handelte es sich um randomisierte kontrollierte Studien (RCT). 12 Studien waren kontrollierte klinische Studien (CCT). Unter diesem Studientyp wurden gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts N05-03C folgende Studien zusammengefasst:

- kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen Randomisierung“ (Zuteilung zu den Behandlungsgruppen auf Basis der Spenderverfügbarkeit²)

² Die Spenderverfügbarkeit (im Sinne des Vorhandenseins eines geeigneten HLA-kompatiblen Spenders) sollte das alleinige Kriterium für die Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe sein. Um dieser Anforderung zu genügen, durfte nicht zusätzlich die Patientenpräferenz, die Zustimmung des Spenders oder eine andere einschränkende Bedingung außer der oben angeführten HLA-Kompatibilität für die Gruppenzuteilung maßgeblich sein.

- prospektiv³ geplante kontrollierte Studien mit einer „Quasi-Randomisierung“ (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)
- prospektiv geplante nicht randomisierte Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen

Des Weiteren wurden im Abschlussbericht N05-03C 3 nicht randomisierte Studien mit Kontrollgruppen (non-CCT) eingeschlossen. Unter dem Begriff „non-CCT“ wurden folgende Studien zusammengefasst:

- prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen
- retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe

³ Als prospektiv galten auch Studien, die zumindest prospektive Anteile hatten (z. B. prospektiv geplante Datenerhebung mit einem prospektiv definierten Therapieprotokoll, prospektive Fallzahlplanung, prospektive Hypothesenbildung).

Tabelle 1: Übersicht über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01

Vergleich	RCT ^a	CCT ^a	non-CCT ^a
mehrfache auto-SZT vs. einfache auto-SZT	n = 2 Cavo 2007, Attal 2003	-	-
allo-SZT mit nicht verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie	n = 0	n = 2 HOVON 24 ^b , S9321 ^b	-
allo-SZT mit MAC und nicht verwandtem Spender vs. auto-SZT	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT	n = 0	n = 7 HOVON 24 ^b , S9321 ^b , Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001	-
allo-SZT mit verwandtem Spender vs. allo-SZT mit nicht verwandtem Spender	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit RIC vs. medikamentöse Therapie	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit RIC vs. allo-SZT mit MAC	n = 0	n = 0	n = 3 Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003
allo-SZT mit RIC vs. auto-SZT	n = 0	n = 4 + 1 ^c Björkstrand 2011 ^d , Bruno 2007 ^d , Garban 2006, Rosinol 2008, BMT CTN 0102 ^c	-
<p>a: Vollständige Referenzen der Publikationen zu den Studien sind in Kapitel 8 gelistet. b: Diese Studie wurde sowohl beim Vergleich allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie als auch beim Vergleich allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT eingeschlossen. c: Zusätzlich zu den 4 im Abschlussbericht N05-03C bewerteten Studien wurde im Arbeitspapier GA11-01 eine weitere Studie zu dieser Fragestellung bewertet (BMT-CTN-0102-Studie). d: „genetisch“ randomisierte Studie -: nicht betrachtet (siehe Studientypen gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts N05-03C) allo: allogene; auto: autolog; CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); MAC: myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning); non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); RIC: dosisreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning); SZT: Stammzelltransplantation; vs.: versus</p>			

Zum medizinischen Hintergrund des vorliegenden Auftrags sei auf den Abschlussbericht N05-03C verwiesen. Seit dessen Veröffentlichung sind neue Leitlinien beziehungsweise Aktualisierungen von Leitlinien erschienen [2-6]. Diese beschreiben das diagnostische Vorgehen und die Stadieneinteilung weiterhin mit den bereits im Abschlussbericht N05-03C dargestellten Kriterien (z. B. Durie-Salmon-Stadieneinteilung, International Staging System [ISS]). Genexpressionsprofile gewinnen im Kontext der Stadieneinteilung zunehmend an Bedeutung [7]. Derzeit gibt es aber gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) keinen „Konsens zum Einsatz solcher Daten zur generellen Risikostratifikation“ [4, S. 11]. Ihr Einsatz hat sich in der Routinetätigkeit noch nicht etabliert [5]. Die International Myeloma Working Group (IMWG) empfiehlt die Nutzung einer Kombination des ISS und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zur Risikostratifikation in zukünftigen klinischen Studien [3]. Bezüglich des therapeutischen Vorgehens haben sich für die initiale Tumorzellreduktion heutzutage neuere Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid gegenüber der klassischen Kombinationschemotherapie aus Vincristin, Adriamycin (= Doxorubicin) und Dexamethason (VAD-Schema) durchgesetzt [2-6]. Die verschiedenen Formen der Stammzelltransplantation gehören unverändert zum therapeutischen Repertoire beim Multiplen Myelom.

Das Fazit des Abschlussberichts N05-03C lautet wie folgt (Zitat in Kursivschrift):

Dieser Bericht untersuchte 9 Vergleiche zum Nutzen einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom. Alle Aussagen beziehen sich in erster Linie auf eine Stammzelltransplantation 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 erlaubt hätten. Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlenen autologen Stammzelltransplantation (im Vergleich zu Nicht-Transplantationsstrategien) war nicht Gegenstand des Berichts. Folglich wurde die Bedeutung, die die autologe Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie in Kombination mit und im Vergleich zu den neueren Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib u. a.) haben könnte, nicht untersucht.

Zum Vergleich der zweifachen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation wurden neben 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere, zwar seit Jahren abgeschlossene, aber bisher nicht im Volltext publizierte Studien identifiziert, die zusätzlich ca. dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen. Trotz Autorenanfrage wurden keine Studienberichte oder bisher nicht öffentlich zugänglichen Manuskripte zur Verfügung gestellt. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Auch für die Kombination bestehend aus autologer und allogener

Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung wurden zusätzlich zu 4 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere Studien identifiziert, die in etwa dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen, aber noch nicht im Volltext publiziert wurden. Von 2 dieser Studien wurde kürzlich eine finale Analyse vorgestellt, von der dritten Studie steht bisher nur eine Interimsanalyse zur Verfügung. Da damit für beide Fragestellungen die Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools erfolgen konnte, kann in beiden Fällen kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

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

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

Ein Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation ist beim derzeitigen Kenntnisstand für die Indikation Multiples Myelom nur im Rahmen von klinischen Studien 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.

Das Fazit des Arbeitspapiers GA11-01 ergänzt den Abschlussbericht folgendermaßen (Zitat in Kursivschrift):

Unter Berücksichtigung der in diesem Arbeitspapier bewerteten BMT CTN 0102-Studie war es möglich, den Zusatznutzen bzw. Schaden einer Therapiestrategie bestehend aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation zu bewerten. In dem zu diesem Arbeitspapier zugeordneten Abschlussbericht N05-03C (Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom) konnte kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden, da die abschließende Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools hätte erfolgen können.

Unter Einbeziehung der neu bewerteten Studie zeichnete sich für die Therapiestrategie mit allogener Stammzelltransplantation bezüglich der Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation ab. Andererseits ergab sich ein Hinweis für einen Schaden hinsichtlich der therapiebedingten Mortalität. Die Überlegenheit der Therapiestrategie mit allogener Stammzelltransplantation bei den Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben manifestierte sich daher erst langfristig, während sich unmittelbar nach der Therapie ein höheres Mortalitätsrisiko abzeichnete. Für die ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftretende GVHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Patienten sollten daher eine umfassende Aufklärung über den potenziellen Nutzen und Schaden der Therapie erhalten.

Da die letzte Suche im Rahmen der Literaturrecherche für den Abschlussbericht N05-03C am 17.01.2011 stattfand, hat der G-BA das IQWiG mit einem Update der Recherche und einer Bewertung der seit diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur beauftragt. Die Update-Recherche sollte dabei im Grundsatz der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; Gleiches galt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags N05-03C ergeben.

3 Projektbearbeitung

Der G-BA hat mit Schreiben vom 20.10.2014 das Institut mit der Aktualisierung der Nutzenbewertung einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom (Auftrag N05-03C) mit der in Kapitel 2 formulierten Zielstellung beauftragt.

Dieser Rapid Report wurde in Zusammenarbeit mit externen Sachverständigen erstellt. Nach Fertigstellung wird der Rapid Report dem G-BA übermittelt und 4 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

Für den vorliegenden Rapid Report fand im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N05-03C. Insofern wird an dieser Stelle auf das Kapitel 4 des Abschlussberichts verwiesen [8].

Bei der Informationsbeschaffung waren folgende Abweichungen vorgesehen: Gemäß dem aktuellen Vorgehen wurden die Suchstrategien für bibliografische Datenbanken auf Grundlage der Ergebnisse aus dem Projekt N05-03C angepasst. Zudem fand eine zusätzliche Recherche nach aktuellen Datensätzen über die Oberfläche PubMed statt. Bei der Suche in Studienregistern erfolgte gemäß aktuellem Vorgehen die Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal. Das National Research Register Archive ist nicht mehr öffentlich zugänglich. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 17.10.2014 statt. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 18.11.2014 statt.

In die Vorgängerberichte (N05-03C, GA11-01) wurden kombinierte Endpunkte wie progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) mit der Begründung in die Bewertung aufgenommen, dass diese als Komponente auch die Mortalität einschließen. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen, dass sie wegen des Surrogatcharakters einzelner Komponenten schwierig zu interpretieren seien, denn sowohl PFS als auch EFS enthalten in der üblichen Definition von Progression und Rezidiv Teilendpunkte, die im Wesentlichen über laborchemische Veränderungen definiert sind (z. B. Anstieg des Paraproteins um $\geq 25\%$). Zum Teil erfolgte dabei ein Verweis auf entsprechende Definitionen und Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) von 1998 oder der IMWG von 2006 [9,10]. Bereits in den jeweiligen Publikationen der EBMT und der IMWG wurde darauf hingewiesen, dass die empfohlenen, insbesondere laborchemischen, Kriterien nicht notwendiger Weise eine Therapiebedürftigkeit repräsentieren.

Weiterhin fehlten in einer Reihe von Studien klare Definitionen und Operationalisierungen dieser Endpunkte. Darüber hinaus erfolgte häufig eine Vermischung zweier unterschiedlicher Krankheitssituationen nach beziehungsweise während der Therapie: Von Patienten, für die nach Therapie (zumindest zunächst) eine Krankheitsfreiheit angenommen werden kann, bis hin zu solchen, für die kein oder allenfalls ein teilweises Ansprechen erzielt wurde. Während für Erstere das Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) das entscheidende ungünstige Ereignis darstellt, ist es für Letztere die Progression einer weiterhin bestehenden tödlichen Grunderkrankung. Unabhängig von der Art der Feststellung (von Rezidiv oder Progression), kann postuliert werden, dass diese Vermischung die Interpretation zusätzlich erschwert.

Das Vorgehen des Instituts zur Frage der Patientenrelevanz von Endpunkten hat sich in den letzten Jahren dahin gehend weiterentwickelt, dass bei solchen Endpunkten wie EFS oder PFS

eine studienspezifische Prüfung erfolgt, inwieweit diese Endpunkte und ihre Komponenten patientenrelevant operationalisiert waren. Sofern dies nicht der Fall ist, sind die Endpunkte nicht fazitrelevant. Dies entspricht für das PFS den aktuellen methodischen Überlegungen der DGHO bei der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Dort wird ausgeführt: „Wenn das progressionsfreie Überleben als Endpunkt verwendet wird, ist es im Zusammenhang mit dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten“ [11, S. 51].

Diese Überlegungen sind unabhängig von der Frage, ob EFS beziehungsweise PFS valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte darstellen. Für das Multiple Myelom sind diese Endpunkte nicht in geeigneter Weise als Surrogate zum Beispiel für das Gesamtüberleben validiert worden.

Um die Vergleichbarkeit zu den Vorgängerberichten (N05-03C, GA11-01) herzustellen, wurden die Endpunkte PFS beziehungsweise EFS bei fehlender Patientenrelevanz beziehungsweise fehlender Darstellung von Teilergebnissen aber ergänzend in Anhang D dargestellt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob eine Berücksichtigung solcher nicht als patientenrelevant operationalisierter Endpunkte das Fazit in seiner grundsätzlichen Aussage ändern würde.

Die Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß dem aktuell gültigen Methodenpapier. Wurde aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis noch ein Beleg abgeleitet, erfolgte die Aussage, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden fand.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen (Update-)Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 935 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3383 zu screenenden Treffern.

3299 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen (Update-)Literaturrecherche verblieben damit 84 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 33 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 47 Treffern handelte es sich um relevante (systematische) Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 4 Publikationen zu 4 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

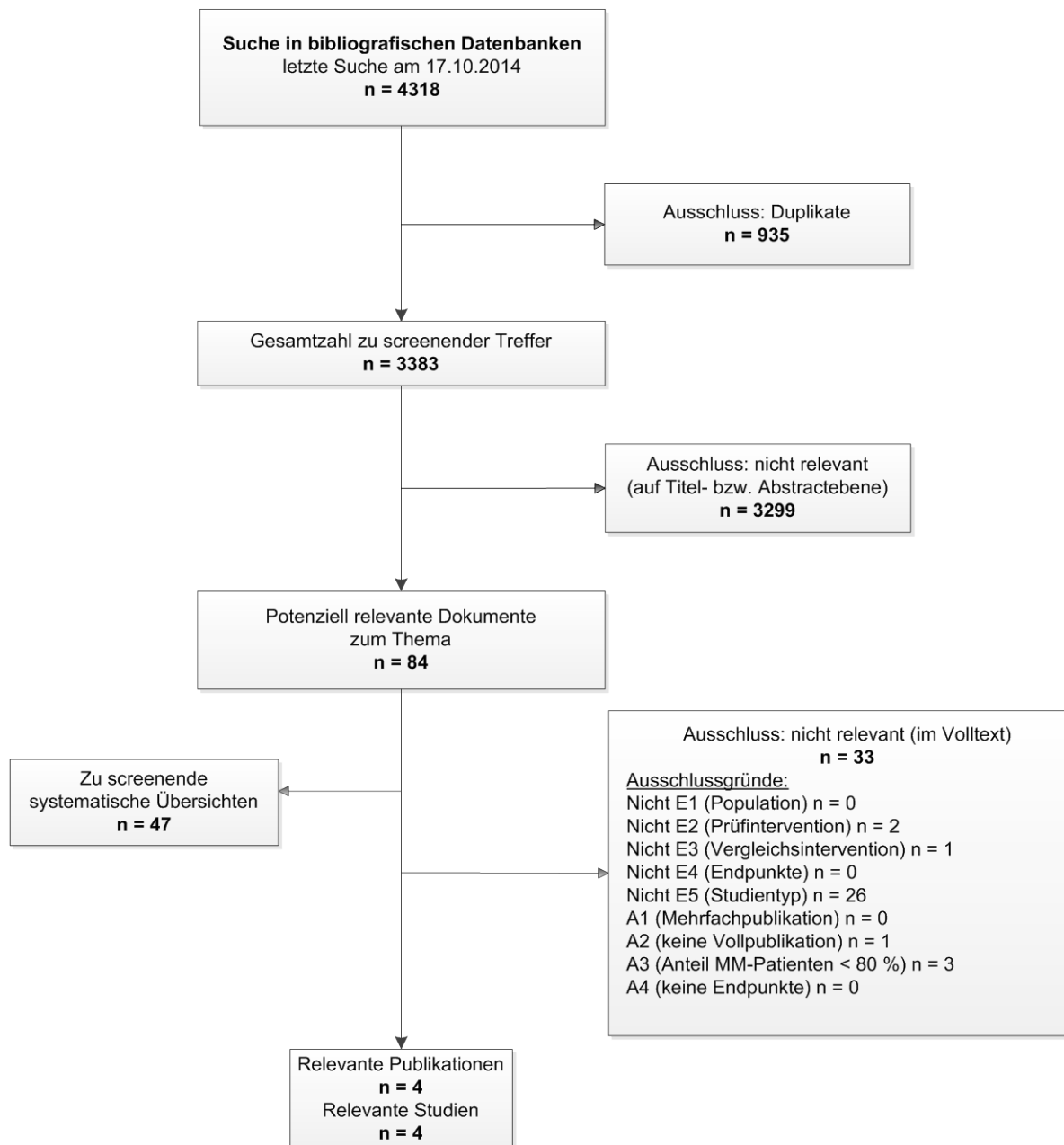


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen (Update-)Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Übersichtsarbeiten

Im Rahmen der bibliografischen (Update-)Literaturrecherche wurden 47 relevante (systematische) Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Kapitel 4 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden 4 Studien identifiziert (Tabelle 2):

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
JPRN-UMIN000002533	Autologous hematopoietic stem cell transplantation followed by reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relatively young patients with multiple myeloma Studientyp: CCT oder non-CCT Geplante Stichprobengröße: 20 Voraussichtliche Zuordnung zu folgendem Abschnitt: 5.8	Japan Primary Registries Network [12]	laufend (März 2015)	nein
NCT01109004	Stem Cell Transplant With Lenalidomide Maintenance in Patients With Multiple Myeloma (BMT CTN 0702) Studientyp: RCT Geplante Stichprobengröße: 750 Voraussichtliche Zuordnung zu folgendem Abschnitt: 5.3	Clinicaltrials.gov [13]	laufend (Mai 2020)	nein
NCT01685814	Lenalidomide, Adriamycin, Dexamethasone (RAD) Versus Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (VRD) for Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by Response-adapted Consolidation and Lenalidomide Maintenance Studientyp: RCT Geplante Stichprobengröße: 406 Voraussichtliche Zuordnung zu folgenden Abschnitten: 5.3 + 5.11	Clinicaltrials.gov [14]	laufend (Mai 2020)	nein
NCT01440556	Allogeneic Bone Marrow Transplantation From Unrelated Donors in Multiple Myeloma Studientyp: non-CCT (retrospektive Registerauswertung) Geplante Stichprobengröße: 196 Voraussichtliche Zuordnung zu folgendem Abschnitt: 5.8	Clinicaltrials.gov [15]	abgeschlossen (Januar 2013)	nein
CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Darüber hinaus wurden bereits innerhalb der Recherche zum Abschlussbericht N05-03C 5 laufende Studien identifiziert, von denen eine in der Zwischenzeit publiziert und bereits im Arbeitspapier GA11-01 bewertet wurde (BMT CTN 0102 [16-18]). Für die Aktualisierung des Berichts wurde der Status der laufenden Studien geprüft: Bei 3 anderen handelt es sich nach wie vor um laufende Studien. Eine weitere ist abgeschlossen, aber noch nicht publiziert (Tabelle 3).

Außer für die im Arbeitspapier GA11-01 bewertete Studie BMT CTN 0102 konnte für keine Studie aus den Recherchen in öffentlich zugänglichen Studienregistern die Relevanz abschließend geklärt werden. Aufgrund der kurzen Bearbeitungszeit wurden in diesem Rapid Report keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (aus der Recherche zum Abschlussbericht N05-03C)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00205764	Randomized, Non-Blind, Parallel Group Study to Compare Tandem High Dose Melphalan (200 mg/m ²) Versus Triple Intermediate Dose Melphalan (100 mg/m ²) and Stem Cell Transplantation in Induction Phase and Prednisolone/IFN Versus IFN in Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma Studientyp: RCT Geplante Stichprobengröße: 212 Zuordnung zu keinem Abschnitt möglich, da zwei mehrfache auto-SZT miteinander verglichen werden	Clinicaltrials.gov [19]	abgeschlossen (Oktober 2009)	nein
NCT00777998	Autologous-Allogeneic Tandem Stem Cell Transplantation and Maintenance Therapy With Thalidomide / DLI for Patients With Multiple Myeloma (MM) and Age < 55 Years: A Phase II-Study Studientyp: RCT Geplante Stichprobengröße: 220 Voraussichtliche Zuordnung zu folgendem Abschnitt: 5.11	Clinicaltrials.gov [20]	laufend (Mai 2017)	nein
ISRCTN16345835	Lenalidomide and dexamethasone with or without high-dose melphalan and autologous blood stem cell transplantation followed by lenalidomide maintenance in the treatment of relapsed multiple myeloma Studientyp: RCT Geplante Stichprobengröße: 282 Zuordnung zu keinem Abschnitt möglich, da eine auto-SZT mit einer medikamentösen Therapie verglichen wird	controlled-trials.com [21]	laufend (September 2015)	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (aus der Recherche zum Abschlussbericht N05-03C) (Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00807599	Lenalidomide plus Low-dose Dexamethasone (Ld x 4 Cycles) Then Stem Cell Collection Followed by Randomization to Continued Ld or Stem Cell Transplantation (SCT) Plus Maintenance L Studientyp: RCT Geplante Stichprobengröße: 62 Zuordnung zu keinem Abschnitt möglich, da eine auto-SZT mit einer medikamentösen Therapie verglichen wird	Clinicaltrials.gov [22]	laufend (Dezember 2015)	nein
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Im Abschlussbericht N05-03C wurden zur Fragestellung der mehrfachen autologen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation 3 Studien (DSMM-I [23,24], GMMG-HD2 [25-27], MAG95 [28,29]) identifiziert, zu denen keine Vollpublikation vorlag. In Absprache mit dem IQWiG richtete der G-BA für den vorliegenden Rapid Report an einzelne deutsche Studienautoren Anfragen bezüglich Studienergebnissen. Bis zum 11. Februar 2015 erbrachten diese Autorenanfragen keine neuen Informationen zu den fraglichen Studien.

5.2 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

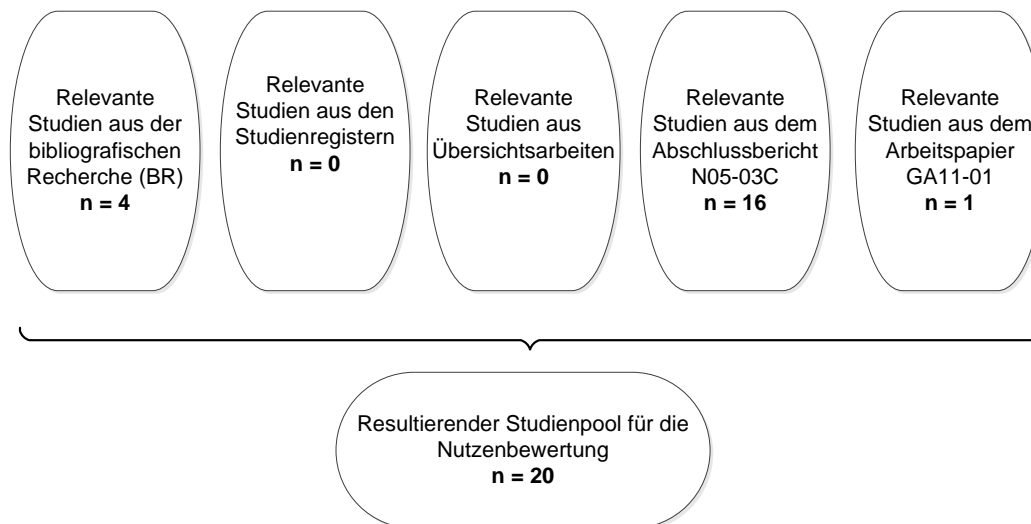


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 20 relevante Studien (59 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Im Vergleich zum Abschlussbericht N05-03C und Arbeitspapier GA11-01 wurden 3 neue Studien und eine neue Publikation zu einer bereits im Abschlussbericht eingeschlossenen Studie identifiziert. Zur neu eingeschlossenen HOVON-50/54-Studie [30] wurde zudem eine weitere Vollpublikation [31] für die Nutzenbewertung herangezogen, da auf diese innerhalb der identifizierten Studie [30] mit Blick auf methodische Aspekte verwiesen wurde. Auch die bereits im Abschlussbericht N05-03C identifizierte Abstractpublikation [32] zur HOVON-50/54-Studie wurde ihr entsprechend zugeordnet. In Tabelle 4 werden alle Studien, die den Einschlusskriterien gemäß dem Abschlussbericht N05-03C genügen, dargestellt, den verschiedenen Fragestellungen zugeordnet und es wird kenntlich gemacht, ob die Publikation neu in den Rapid Report aufgenommen wurde. Tabelle 5 gibt eine Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nach Interventionsart und Studiendesign.

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung (alphabetisch)

Studie	Abschnitt	Publikationen	Publikation neu in Rapid Report aufgenommen
Alyea 2003	5.7	ja [33]	nein
Anderson 1993	5.7	ja [34]	nein
Arora 2005	5.7	ja [35]	nein
Attal 2003	5.3	ja [36-46]	nein
Badros 2002	5.10	ja [47]	nein
Bensinger 2012	5.10	ja [48]	ja
Björkstrand 2011	5.11	ja [49-51] ja [52]	nein ja
BMT-CTN 0102	5.11	ja [16-18]	nein
Bruno 2007	5.11	ja [53-59]	nein
Cavo 2007	5.3	ja [60-66]	nein
Crawley 2007	5.10	ja [67]	nein
El-Cheikh 2012	5.8	ja [68]	ja
Garban 2006	5.11	ja [69-73]	nein
HOVON 24	5.5 und 5.7	ja [74-76]	nein
HOVON 50/54	5.11	ja [30-32]	ja
Lokhorst 1999	5.7	ja [77]	nein
Reynolds 2001	5.7	ja [78-80]	nein
Rosinol 2008	5.11	ja [81-85]	nein
Shaw 2003	5.10	ja [86]	nein
S9321	5.5 und 5.7	ja [87,88]	nein

Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung (Interventionsart und Studiendesign) (neu eingeschlossene Studien sind in Normalschrift dargestellt)

Vergleich	RCT ^a	CCT ^a	non-CCT ^a
mehrfache auto-SZT vs. einfache auto-SZT (Abschnitt 5.3)	n = 2 <i>Cavo 2007, Attal 2003</i>	-	-
allo-SZT mit nicht verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie (Abschnitt 5.4)	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie (Abschnitt 5.5)	n = 0	n = 2 <i>HOVON 24^b, S9321^b</i>	-
allo-SZT mit MAC und nicht verwandtem Spender vs. auto-SZT (Abschnitt 5.6)	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT (Abschnitt 5.7)	n = 0	n = 7 <i>HOVON 24^b, S9321^b, Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001</i>	-
allo-SZT mit verwandtem Spender vs. allo-SZT mit nicht verwandtem Spender (Abschnitt 5.8)	n = 0	n = 0	n = 1 El-Cheikh 2012
allo-SZT mit RIC vs. medikamentöse Therapie (Abschnitt 5.9)	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit RIC vs. allo-SZT mit MAC (Abschnitt 5.10)	n = 0	n = 0	n = 4 Bensinger 2012, Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003
allo-SZT mit RIC vs. auto-SZT (Abschnitt 5.11)	n = 0	n = 6 <i>Björkstrand 2011^{cd}, Bruno 2007^c, BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008</i>	-

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung (Interventionsart und Studiendesign)
(Fortsetzung)

a: Vollständige Referenzen der Publikationen zu den Studien sind in Kapitel 8 gelistet.
 b: Diese Studie wurde sowohl beim Vergleich allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie als auch beim Vergleich allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT eingeschlossen.
 c: „genetisch“ randomisierte Studie
 d: Zu dieser Studie wurde in der Update-Recherche eine zusätzliche Publikation mit neueren Daten gefunden.
 -: nicht betrachtet (siehe Studientypen gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts)
 allo: allogene; auto: autolog; CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie);
 MAC: myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning); non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); RIC: dosisreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning);
 SZT: Stammzelltransplantation; vs.: versus
Anmerkung: Kursiv dargestellte Studien wurden bereits im Abschlussbericht N05-03C bzw. im Arbeitspapier GA11-01 einer Nutzenbewertung unterzogen.

5.3 Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation

Für diesen Vergleich wurden auf Basis der Update-Recherche keine weiteren Studien gefunden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Auch zu den 3 im Abschlussbericht identifizierten Studien (DSMM-I [23,24], GMMG-HD2 [25-27], MAG95 [28,29]), zu denen keine Vollpublikation vorlag, konnten keine neuen Informationen eingeholt werden. Denn auch die Autorenanfragen, die der G-BA in Absprache mit dem IQWiG an einzelne deutsche Studienautoren richtete, erbrachten bis zum 11. Februar 2015 keine Ergebnisse zu den fraglichen Studien. Die Gesamtaussage des Abschlussberichts N05-03C zu dieser Fragestellung änderte sich nicht.

5.4 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

Wie bereits im Abschlussbericht N05-03C konnten auch in der Update-Recherche keine Studien für diesen Vergleich gefunden werden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

5.5 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

Für diesen Vergleich wurden auf Basis der Update-Recherche keine weiteren Studien gefunden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Die Gesamtaussage des Abschlussberichts N05-03C zu dieser Fragestellung änderte sich nicht.

5.6 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Wie bereits im Abschlussbericht N05-03C konnten auch in der Update-Recherche keine Studien für diesen Vergleich gefunden werden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

5.7 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Für diesen Vergleich wurden auf Basis der Update-Recherche keine weiteren Studien gefunden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Die Gesamtaussage des Abschlussberichts N05-03C zu dieser Fragestellung änderte sich nicht.

5.8 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Im Abschlussbericht N05-03C konnte für diesen Vergleich keine Studie eingeschlossen werden. 2 Studien, die im Rahmen der Nachrecherche zum Abschlussbericht N05-03C identifiziert werden konnten, waren nur als Kongressbeiträge publiziert und wurden im Abschlussbericht N05-03C folglich lediglich diskutiert [89,90]. Bis zur Fertigstellung dieses Rapid Reports lagen zu diesen Studien keine Ergebnisse anhand von Vollpublikationen vor. Ebenso wurden für eine mittels Update-Suche in Studienregistern identifizierte, bereits abgeschlossene Studie (NCT01440556 [15]), noch keine Ergebnisse veröffentlicht. In der Update-Recherche wurde aber eine weitere Studie gefunden, die 2012 publiziert wurde, den Einschlusskriterien entsprach und für diesen Vergleich herangezogen werden konnte [68].

5.8.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.8.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der eingeschlossenen Studie El-Cheikh 2012 [68] handelte es sich um einen non-CCT, der zwischen 2007 und 2011 in einem Zentrum in Frankreich durchgeführt wurde. In der retrospektiven Auswertung wurden die Ergebnisse von Hochrisikopatienten verglichen, die Stammzellen entweder von einem Geschwisterspender oder einem nicht verwandten Spender erhalten hatten. Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika der Studie vermittelt Tabelle 6. Als relevante Endpunkte wurden Gesamtüberleben, therapie- beziehungsweise transplantationsbezogene Mortalität sowie die chronische und akute GvHD berichtet. Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie ebenfalls erhoben. Aufgrund der nicht unmittelbar gegebenen Patientenrelevanz der in die Definition eingehenden laborchemischen Kriterien und der fehlenden separaten Darstellung einzelner Komponenten wurden die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nur ergänzend in Anhang D dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate (Spannweite)	Relevante Zielkriterien ^a
El-Cheikh 2012	Hochrisikopatienten (auch vorbehandelt)	non-CCT retrospektive Studie (monozentrisch)	Frankreich 2007–2011	RD: 17 (3–39) ^b UD: 15 (4–35) ^b	OS, TRM, UE: akute GvHD und chronische GvHD
<p>a: Die Studie definierte keinen primären Endpunkt. b: unterschiedliche Angaben in Text / Abstract (medianes Follow-up 22 Monate [1–49]) und Tabelle-2 (RD: 17 [3–39]; UD: 15 [4–35]) CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; OS: Gesamtüberleben; RD: verwandter Spender; TRM: therapie- / transplantationsbezogene Mortalität; UD: nicht verwandter Spender; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Charakterisierung der Studienpopulation, welche 40 Patienten im Alter zwischen 39 und 67 Jahren umfasste. Die beiden Gruppen (verwandt und nicht verwandt) waren bezüglich Alter und Geschlechtsverteilung vergleichbar. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es bezüglich des medianen Spenderalters. Die nicht verwandten Spender waren wesentlich jünger (medianes Alter: 34, Spannweite: 20–50) als die Geschwisterspender (medianes Alter: 54, Spannweite: 37–69). Zu β_2 -Mikroglobulin, Knochenmarkbefall und Durie-Salmon-Stadien wurden keine Angaben gemacht.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden in der Publikation zur Studie nicht dargelegt.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Medianes Alter	Geschlecht	Mittleres β_2 -Mikroglobulin	KM-Befall	Durie-Salmon-Stadium	Erkrankungsstatus bei Transplantation	
								n
El-Cheikh 2012	RD	– / 23	57 ^a (40–67)	43 / 57	–	–	–	44 / 52 / 4
	UD	– / 17	54 ^b (39–63)	41 / 59	–	–	–	35 / 59 / 6
<p>a: unterschiedliche Angaben in Text (56 Jahre [40–67]) und Tabelle-1 (57) b: unterschiedliche Angaben in Text (48 Jahre [39–63]) und Tabelle-1 (54) –: nicht genannt CR-VGPR: komplette Remission oder sehr gute partielle Remission; KM: Knochenmark; PD-ref.: progressive Erkrankung oder refraktär; PR-StD: partielle Remission oder stabile Erkrankung; RD: verwandter Spender; SD: Standardabweichung; UD: nicht verwandter Spender; w / m: weiblich / männlich Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>								

5.8.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten

Die wesentlichen Therapiekomponenten werden in Tabelle 8 aufgelistet. Zur initialen Tumorzellreduktion kamen in beiden Gruppen vor allem Substanzen wie Bortezomib, Alkylanzien und Dexamethason, aber auch Lenalidomid und Thalidomid zum Einsatz. Die Behandlungsprotokolle für die Patienten beider Gruppen enthielten verschiedene Kombinationen mit Fludarabin, Busulfan und Anti-Thymozyten-Globulin beziehungsweise Ganzkörperbestrahlung. Der allogenen Stammzelltransplantation waren in den meisten Fällen eine einfache oder mehrere autologe Stammzelltransplantationen vorgeschaltet. Dies galt für 94 % der Patienten mit nicht verwandten Spendern und 100 % der Patienten mit Geschwisterspendern.

Tabelle 8: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktion		Konditionierungstherapie	Erhaltungstherapie
	RD und UD (%)	RD und UD		
EI-Cheikh 2012	B / L / T / A / D: RD: 91 / 39 / 39 / 91 / 100 UD: 94 / 41 / 24 / 100 / 100	Fludarabin 150 mg/m ² + Busulfan 6,4 mg/kg + ATG 5 mg/kg: RD: 57 %; UD: 71 % Fludarabin 150 mg/m ² + Busulfan 9,6 mg/kg + ATG 5 mg/kg: RD: 26 %; UD: 12 % Fludarabin 75 mg/m ² + 2 Gy TBI: RD: 17 %; UD: 17 %	–	–
–: nicht genannt A: Alkylanzien; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; auto: autolog; B: Bortezomib; D: Dexamethason; Gy: Gray; L: Lenalidomid; RD: verwandter Spender; SZT Stammzelltransplantation; T: Thalidomid; TBI: Ganzkörperbestrahlung; UD: nicht verwandter Spender				

5.8.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Eine Übersicht zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials vermittelt Tabelle 9. Aufgrund des Studiendesigns (non-CCT) wies die Studie bereits ein hohes Verzerrungspotenzial auf, weil beispielsweise mögliche Selektionsmechanismen nicht einschätzbar waren. Die Gruppen waren nur eingeschränkt vergleichbar, da die verwandten Stammzellspender wesentlich älter waren als die nicht verwandten Spender. Ob dieser Unterschied in den statistischen Analysen adäquat berücksichtigt wurde, blieb unklar. Des Weiteren wurden die Einschlusskriterien nicht ausreichend beschrieben. Ebenso wurde der Patientenfluss nicht transparent dargelegt. Neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führten unter anderem fehlende Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber sowie weitere methodische Aspekte zu hohen Verzerrungspotenzialen auf Endpunktebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse	Verblindung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Endpunkt	Verblindung	ITT	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt
El-Cheikh 2012	ja	nein ^a / unklar ^b	unklar ^c	unklar ^d	nein ^e	hoch	OS	unklar ^c	unklar ^f	unklar ^d	ja	hoch
							UE	unklar ^c	unklar ^f	unklar ^d	ja	hoch
Studienebene <u>Zeitliche Parallelität der Gruppen:</u> RCT: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; non-RCT: zeitliche Parallelität der Gruppen <u>Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse (non-RCT):</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren <u>Verblindung:</u> Verblindung von Patienten und Behandlern <u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung:</u> ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte <u>Kein sonstiges VZP:</u> Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen						a: Die verwandten Stammzellspender waren älter als die nicht verwandten. b: Es wurde beschrieben, dass der Einfluss von Parametern innerhalb eines univariaten Cox-Modells untersucht wurde. Es blieb unklar, ob unter diesen Parametern das Spenderalter war. Die Ergebnisse der Cox-Modelle waren in der Publikation nicht angegeben. c: keine Angaben zur Verblindung der Patienten / Behandler / Endpunkterheber d: keine Angaben zur Fallzahlplanung und zu a priori festgelegten Endpunkten und statistischen Analysen (retrospektive Auswertung) e: intransparenter Patientenfluss f: keine Angaben zur Vollständigkeit der intendierten Behandlungsgruppen (retrospektive Auswertung) GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; ITT: intention to treat; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; UE: unerwünschtes Ereignis; VZP: Verzerrungspotenzial						
Endpunktebene <u>Verblindung:</u> Verblindung der Endpunkterheber <u>ITT:</u> adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung:</u> ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein <u>Kein sonstiges VZP:</u> Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen												

5.8.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In Tabelle 10 werden die Endpunkte dargestellt, die in der Studie erfasst wurden und für die Nutzenbewertung relevant waren.

Tabelle 10: Überblick der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkt	unerwünschte Ereignisse					
		OS	TRM	aGvHD	cGvHD	Infektionen	Sekundärneoplasien
El-Cheikh 2012		+	+	+	+	-	-

+: berichteter Endpunkt
aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung;
OS: Gesamtüberleben; TRM: therapie- / transplantationsbezogene Mortalität

5.8.2.1 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Transplantation wurde als Beginn der Nachbeobachtung angegeben. Bezüglich der medianen Nachbeobachtungszeit fanden sich unterschiedliche Angaben innerhalb der Publikation: 22 Monate im Text versus 17 Monate (für Patienten mit verwandtem Spender) und 15 Monate (für Patienten mit nicht verwandtem Spender) in der tabellarischen Darstellung. Die Überlebensraten betragen nach 2 Jahren 67 % in der Gruppe mit verwandtem Spender und 60 % in der Gruppe mit nicht verwandtem Spender. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, wobei der Publikation keine Angaben zum verwendeten Testverfahren zu entnehmen waren. Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Tabelle 11: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Statistischer Signifikanztest	Überlebensraten nach Jahren RD / UD, % [95 %-KI]
		RD / UD	RD / UD		p-Wert
El-Cheikh 2012	Transplantation	17 ^a / 15 ^a	-	0,362 ^b	67 ^c [47; 87] / 60 ^c [35; 85]

a: unterschiedliche Angaben in Text / Abstract (medianes Follow-up 22 Monate) und Tabelle-2 (RD: 17; UD: 15)
b: keine Angaben zum verwendeten Testverfahren
c: Kaplan-Meier-Schätzung
-: nicht genannt
KI: Konfidenzintervall; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender

5.8.2.2 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

Die Studie erfasste transplantationsbezogene, nicht rezidivbezogene Todesfälle nach 100 Tagen und 2 Jahren. Die Angaben dazu sind in Tabelle 12 zu finden. Nach 100 Tagen war

kein Patient verstorben. Nach 2 Jahren wurden 5 verstorbene Patienten mit verwandtem Spender und 2 Todesfälle unter den Patienten mit nicht verwandtem Spender berichtet. Die Mortalitätsraten betragen 23 % und 14 % und unterschieden sich statistisch nicht signifikant. Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Tabelle 12: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Operationalisierung des Endpunkts	Therapiebezogene Todesfälle n (%) Mortalitätsrate (%) [95 %-KI]
El-Cheikh 2012	transplantationsbezogene, nicht rezidivbezogene Todesfälle nach 100 Tagen und 2 Jahren	<u>100-Tage-Rate</u> RD: 0 (0) UD: 0 (0) <u>2-Jahres-Rate</u> RD: 5 (23) ^a [5; 41] UD: 2 (14) ^a [0; 32] p-Wert ^b = 0,532
a: Prentice-cumulative-incidence-Schätzung mit nicht transplantationsbezogener Mortalität und Rezidiv als konkurrierende Risiken b: keine Angaben zum verwendeten Testverfahren KI: Konfidenzintervall; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender		

5.8.2.3 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden in dieser Studie lediglich in Form der GvHD erfasst (Tabelle 13). Bezüglich chronischer GvHD waren in der Publikation unterschiedliche Angaben zu finden. In einer tabellarischen Darstellung lag der Anteil bei 39 %. Im Fließtext wurde der Anteil der Patienten mit verwandtem Spender, die eine chronische GvHD entwickelten, mit 30 % angegeben. Diesem Anteil lag eine Prentice-cumulative-incidence-Schätzung mit nicht transplantationsbezogener Mortalität und Rezidiv als konkurrierende Risiken zugrunde. Für die Patienten mit nicht verwandtem Spender wurde einheitlich ein Anteil von 24 % genannt. Eine akute GvHD vom Grad II bis IV wurde bei 4 (17 %) der Patienten mit verwandtem Spender und bei 8 (47 %) der Patienten mit nicht verwandtem Spender dokumentiert. Weder der Unterschied im Auftreten der chronischen noch der akuten GvHD ($p = 0,092$) war statistisch signifikant. Angaben zum statistischen Testverfahren konnten der Publikation nicht entnommen werden. Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Tabelle 13: Akute / chronische GvHD

Studie	Anzahl akute GvHD Grad II–IV (%) RD / UD; p-Wert	Anzahl chronische GvHD (%) RD / UD; p-Wert
El-Cheikh 2012	4 (17) / 8 (47); 0,092 ^a	9 (39 ^b) / 4 (24); n. s. ^a
a: keine Angaben zum statistischen Testverfahren b: unterschiedliche Angaben in Text / Abstract (30 %) und Tabelle-2 (39 %); die Angaben in Text / Abstract beziehen sich auf eine Prentice-cumulative-incidence-Schätzung mit nicht transplantationsbezogener Mortalität und Rezidiv als konkurrierende Risiken GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender		

5.8.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in der evaluierten Publikation keine Informationen.

5.8.3 Zusammenfassung

Für diese Fragestellung, zu der in den früheren Berichten keine Studien identifiziert werden konnten, wurde eine monozentrische, retrospektive Studie (non-CCT) eingeschlossen. Diese definierte keine primären Endpunkte. Für diesen Rapid Report relevante, innerhalb der Publikation berichtete Endpunkte waren Gesamtüberleben, transplantationsbezogene Mortalität und GvHD. Die Studie wies bereits aufgrund des Studiendesigns (non-CCT) ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies sowie designbedingt fehlende Angaben zu methodischen Aspekten führten auch auf Endpunktebene zu einem hohen Verzerrungspotenzial. In der Studie fand sich für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 14). Sekundärneoplasien und tödliche Infektionen wurden in dieser Studie nicht berichtet. Ebenso waren der Publikation keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten zu entnehmen. Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Tabelle 14: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender und nicht verwandtem Spender)

Studie	Studien- design	Verzer- rungs- potenzial	Gesamt- überleben	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse				
				TRM	GvHD	Sekundär- neoplasien	Infektionen	HRQoL
El-Cheikh 2012	non-CCT	hoch	↔	↔	↔	–	–	–
Gesamtaussage			(↔)	(↔)	(↔)	–	–	–
Studiennaussage: ↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle Gesamtaussage: (↔): kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Intervention (Datenlage aber unzureichend) –: nicht genannt CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; TRM: therapiebezogene Mortalität								

5.9 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie

Wie bereits im Abschlussbericht N05-03C konnten auch in der Update-Recherche keine Studien für diesen Vergleich gefunden werden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

5.10 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

In der Update-Recherche konnte zusätzlich zu den 3 im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002 [47], Crawley 2007 [67], Shaw 2003 [86]) eine weitere Publikation für diese Fragestellung identifiziert werden [48].

5.10.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

5.10.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Wesentliche Charakteristika der eingeschlossenen Studie Bensinger 2012 [48] werden in Tabelle 15 dargestellt. Es handelte sich bei dieser Studie um einen non-CCT mit retrospektiver Auswertung 2 amerikanischer Zentren. In diesen wurden seit 1975 allogene Stammzelltransplantationen mit myeloablativer Konditionierung durchgeführt (allo-MAC-Gruppe). Ab 1998 kamen in beiden Zentren allogene Stammzelltransplantationen mit dosisreduzierter Konditionierung zum Einsatz (allo-RIC-Gruppe). Nahezu alle Transplantationen mit myeloablativer Konditionierung fanden bis 2000 statt. Beide Gruppen wurden folglich zeitlich nicht parallel verfolgt. Aufgrund des unterschiedlichen

Durchführungszeitraums unterschieden sich die beiden Gruppen auch in der medianen Beobachtungsdauer. Diese lag in der allo-MAC-Gruppe bei 15,1 Jahren, in der allo-RIC-Gruppe bei 7,1 Jahren. Als relevante Endpunkte wurden Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität, tödlich verlaufende Infektionen sowie die chronische und akute GvHD berichtet. Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie ebenfalls erhoben. Aufgrund der nicht unmittelbar gegebenen Patientenrelevanz der in die Definition eingehenden laborchemischen Kriterien und der fehlenden separaten Darstellung einzelner Komponenten wurden die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nur ergänzend in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studie

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden Jahre (Spanne)	Relevante Endpunkte ^a
Bensinger 2012	vorbehandelte Patienten	non-CCT retrospektive Auswertung von 2 Zentren	USA allo-MAC: 1975–2011 allo-RIC: 1998–2011	allo-MAC: 15,1 (3,6–23,5) allo-RIC: 7,1 (2,9–12,9)	OS, TRM, UE: Infektionen, akute GvHD und chronische GvHD

a: Die Studie definierte keinen primären Endpunkt.
 allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; OS: Gesamtüberleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die Charakterisierung der Studienpopulation. Das Alter der 134 Patienten, die für die allo-RIC-Gruppe ausgewertet wurden, lag im Median bei 53 Jahren und bei den 144 Patienten, die für die allo-MAC-Gruppe ausgewertet wurden, bei 45 Jahren. Der Anteil der männlichen Patienten betrug 64 % beziehungsweise 62 %. Angaben zum Knochenmarkbefall oder Erkrankungsstatus nach Induktion fanden sich nicht in der Publikation. Daten zum mittleren β_2 -Mikroglobulin waren nur für einen Teil der Patienten verfügbar (allo-MAC: 36 %; allo-RIC: 52 %). Auch über die Verteilung der Durie-Salmon-Stadien fand sich lediglich die Aussage, dass 75 % der Patienten in der allo-RIC-Gruppe und 79 % der Patienten in der allo-MAC-Gruppe die Kriterien für Stadium III erfüllten.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Medianes Alter	Geschlecht	Mittleres β_2 - Mikro- globulin	KM- Befall	Durie- Salmon- Stadium	Erkrankungs- status nach Induktion
				Median (Spannweite)			
Bensinger 2012	allo- RIC - / 134	53 (25–69)	36 / 64	– ^a	–	– / – / 75	–
	allo- MAC - / 144	45 (20–59)	38 / 62	– ^a	–	– / – / 79	–

a: Angaben lediglich zu Teilen der Population verfügbar
–: nicht genannt
allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; KM: Knochenmark; SD: Standardabweichung; w / m: weiblich / männlich
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 17 genannt. So wurden in das Register – und damit in den vorliegenden Vergleich – lediglich Patienten eingeschlossen, die für eine Stammzelltransplantation geeignet waren und mindestens einen Zyklus konventioneller Chemotherapie durchlaufen hatten. Als Ausschlusskriterien wurden der Karnofsky-Index sowie die pulmonale Diffusionskapazität herangezogen.

Tabelle 17: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Bensinger 2012	In das Register eingeschlossen wurden nur Patienten, die zur SZT geeignet waren; Nachweis von aktivem, symptomatischem multiplem Myelom nach Durie und Salmon; mindestens ein vorausgegangener Zyklus konventioneller Chemotherapie; in der allo-RIC-Gruppe wurden Patienten auch mit einer Diffusionskapazität von minimal 30 % eingeschlossen.	Karnofsky-Index < 50 %, pulmonale Diffusionskapazität < 50 % der erwarteten Kapazität, symptomatische Herzinsuffizienz

5.10.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten

Wesentliche Therapiekomponenten sind in Tabelle 18 dargestellt. Patienten, die eine allo-RIC erhielten, wurden größtenteils mit einer Ganzkörperbestrahlung oder mit einer Kombination aus Ganzkörperbestrahlung und Fludarabin konditioniert. Bei den meisten Patienten, die eine allo-MAC erhielten, umfasste die Konditionierungstherapie Busulfan und Cyclophosphamid, eventuell in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung.

Tabelle 18: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktions- therapie		Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	allo- RIC	allo-MAC allo-RIC		allo-MAC	allo-RIC	allo-MAC
Bensinger 2012	mindestens ein vorausgegangener Zyklus konventioneller Chemotherapie	2 Gy TBI (47,8 %) <u>oder</u> Fludarabine + 2 Gy TBI (40,3 %) <u>oder</u> Melphalan 100 mg/m + Fludarabin + 2 Gy TBI (10,5 %) <u>oder</u> CY + Fludarabin + 2 Gy TBI (1,5 %)		CY + 12 Gy TBI (11,1 %) <u>oder</u> BU + CY + 9 Gy TBI (modifiziert) (30,6 %) <u>oder</u> BU + 9–12 Gy TBI (modifiziert) (5,6 %) <u>oder</u> BU + CY (47,9 %) <u>oder</u> andere ^a (4,9 %)	keine	keine
<p>a: Hierunter werden folgende Konditionierungstherapien zusammengefasst: Holmium + Fludarabin + 2 Gy TBI, Melphalan + 12 Gy TBI, BEAM, DMM + Etoposid + 10 Gy TBI.</p> <p>allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BU: Busulfan; CY: Cyclophosphamid; DMM: Dimethylmyleran; Gy: Gray;</p> <p>TBI: Ganzkörperbestrahlung</p> <p>Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>						

5.10.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Eine Übersicht zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials vermittelt Tabelle 19. Die neu eingeschlossene Studie Bensinger 2012 wies ebenso wie die im Abschlussbericht bewerteten Studien bereits aufgrund des Studiendesigns (non-CCT) ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund des Studiendesigns waren beispielsweise mögliche Selektionsmechanismen nicht einschätzbar. Auch die fehlende zeitliche Parallelität der Gruppen sowie die mangelnde Vergleichbarkeit der Gruppen führten zu einer Heraufstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führten fehlende Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber sowie weitere methodische Aspekte zu einem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte. Beispielsweise war für den Endpunkt Gesamtüberleben der Beginn der Nachbeobachtungszeit unklar. Die GvHD-Prophylaxe unterschied sich zwischen den beiden Gruppen. Und der Endpunkt therapiebezogene Mortalität wurde in der Publikation nicht definiert. Es wurde sowohl von therapiebezogener Mortalität als auch von nicht rezidivbezogener Mortalität gesprochen. Eine Intention-to-treat (ITT)-Auswertung war allein aufgrund des Studiendesigns nicht zu erwarten beziehungsweise nicht möglich.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse	Verblindung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Endpunkt	Verblindung	ITT	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt
Bensinger 2012	nein ^a	nein ^b / ja	unklar ^c	unklar ^d	ja	hoch	OS	unklar ^c	unklar ^e	unklar ^d	nein ^f	hoch
							UE	unklar ^c	unklar ^e	unklar ^d	nein ^g	hoch
Studienebene <u>Zeitliche Parallelität der Gruppen:</u> RCT: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; non-RCT: zeitliche Parallelität der Gruppen <u>Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse (non-RCT):</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren <u>Verblindung:</u> Verblindung von Patienten und Behandlern <u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung:</u> Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte <u>Kein sonstiges VZP:</u> Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen						a: allo-MAC wurde fast ausschließlich 1975–2000 durchgeführt, allo-RIC 1998–2008 b: Patienten mit einer allo-RIC waren älter, wiesen mehr zusätzliche Risikofaktoren wie Chromosomenanomalien auf, durchliefen größtenteils eine allo-RIC nach vorausgegangener autologer SZT, hatten mehr nicht verwandte Spender; zudem war der Anteil der Patienten, die nach autologer SZT rezidierten, in dieser Gruppe deutlich höher (34 % vs. 3 %); Patienten, die eine allo-MAC erhielten, wurden vor der Transplantation häufiger mit lokaler Strahlentherapie behandelt; Stammzellen wurden bei einer allo-MAC meist dem Knochenmark der Spender entnommen, bei einer allo-RIC meist periphere Stammzellentnahme c: keine Angaben zur Verblindung der Patienten / Behandler / Endpunkterheber, Verblindung aufgrund des Studiendesigns aber unwahrscheinlich d: keine Angaben zur Fallzahlplanung und zu a priori festgelegten Endpunkten und statistischen Analysen (retrospektive Auswertung) e: keine Angaben zur Vollständigkeit der intendierten Behandlungsgruppen (retrospektive Auswertung)						
Endpunktebene <u>Verblindung:</u> Verblindung der Endpunkterheber <u>ITT:</u> Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <u>Ergebnisunabhängige Berichterstattung:</u> Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein <u>Kein sonstiges VZP:</u> Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen												

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung)

	<p>f: Endpunkt nicht definiert (Beginn des Beobachtungszeitraums) g: unterschiedliche GvHD-Prophylaxe zwischen Patienten, die eine allo-RIC und allo-MAC erhielten; therapiebezogene Mortalität wurde innerhalb der Publikation nicht definiert, sowohl die TRM als auch die NRM fand Verwendung</p>
<p>allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; ITT: intention to treat; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; (non-)RCT: (nicht) randomisierte Studie; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VZP: Verzerrungspotenzial</p>	

5.10.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In Tabelle 20 werden die Endpunkte dargestellt, die in der Studie erfasst wurden und für die Nutzenbewertung relevant sind.

Tabelle 20: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Unerwünschte Ereignisse					
	OS	TRM	aGvHD	cGvHD	Infektionen	Sekundärneoplasien
Bensinger 2012	+	+	+	+	+	-
+: berichteter Endpunkt aGvHD: akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; cGvHD: chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; OS: Gesamtüberleben; TRM: therapiebezogene Mortalität						

5.10.2.1 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 21 dargestellt. Der Beginn der Nachbeobachtung war nicht definiert. Die mediane Nachbeobachtung der Überlebenden betrug für die Patienten mit myeloablativer Konditionierung 15,1 Jahre. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 14 der 144 allo-MAC-Patienten. Von den 134 allo-RIC-Patienten lebten nach einer medianen Nachbeobachtung von 7,1 Jahren noch 56 Patienten. Für die Gruppe der myeloablativ konditionierten Patienten wurde ein 15-Jahres-Überleben von 11 % berichtet. Aus der Gruppe der Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung lebten nach 10 Jahren noch 39 %. Das adjustierte Hazard Ratio ergab einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (HR = 0,4 [0,3–0,6]).

Tabelle 21: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung der Überlebenden (Jahre)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Hazard Ratio; statistischer Signifikanztest	Überlebensraten nach Jahren I / K, % (p-Wert)	
		I / K	I / K [95 %-KI]		HR [95 %-KI], p-Wert	10 Jahre
Bensinger – 2012	–	7,1 ^a / 15,1 ^a	48 / 2	0,4 ^b [0,3; 0,6], < 0,001 ^c	39 ^d / –	– / 11 ^e

a: Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung lebten von 144 allo-MAC-Patienten noch 14 mit einer medianen Nachbeobachtung von 15,1 Jahren; von den 134 allo-RIC-Patienten lebten nach einer medianen Nachbeobachtung von 7,1 Jahren noch 56 Patienten.
b: Cox-Regression, adjustiert für Patienten- und Spenderfaktoren
c: verwendetes Testverfahren im Rahmen des Cox-Modells nicht spezifiziert
d: Kaplan-Meier-Schätzung; im Diskussionsteil wurden die Überlebensraten nach 10 Jahren – zensiert für Rezidive – mit 35 % / 15 % berichtet
e: Kaplan-Meier-Schätzung
–: nicht genannt
I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); KI: Konfidenzintervall
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus einer Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

5.10.2.2 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

Der Endpunkt therapiebezogene Mortalität wurde in der Publikation nicht definiert; es wurde sowohl von therapiebezogener Mortalität als auch von nicht rezidivbezogener Mortalität gesprochen. Der Anteil dafür wurde nach 2 Jahren mit 18 % in der Interventionsgruppe (allo-RIC) und 55 % in der Kontrollgruppe (allo-MAC) angegeben (Tabelle 22). Das adjustierte Hazard Ratio lag bei 0,22 [0,1–0,4] und ergab einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung.

Tabelle 22: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Definition des Endpunkts	Therapiebezogene Todesfälle n (%)
		I / K [95%-KI]; p-Wert
Bensinger – 2012	TRM ^a	<u>2 Jahre</u> : (18) / (55) HR = 0,22 ^b [0,1; 0,4], < 0,001 ^c

a: Der Endpunkt wurde innerhalb der Publikation nicht definiert. Sowohl die TRM als auch die NRM fand Verwendung.
b: Cox-Regression, adjustiert für Patienten- und Spenderfaktoren
c: verwendetes Testverfahren im Rahmen des Cox-Modells nicht spezifiziert
HR: Hazard Ratio; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); KI: Konfidenzintervall; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; TRM: therapiebezogene Mortalität

5.10.2.3 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse wurden in dieser Studie tödlich verlaufende Infektionen und andere Ereignisse mit Todesfolge (Tabelle 23) sowie akute und chronische GvHD berichtet (Tabelle 24).

Die Rate der tödlich verlaufenden Infektionen war in der allo-MAC-Gruppe statistisch signifikant höher als in der allo-RIC-Gruppe, wobei die Unterschiede vor allem auf Mykosen und Virusinfektionen zurückzuführen waren. Zudem starben in der allo-MAC-Gruppe 16 Patienten (11 %) an multiplem Organversagen. In der allo-RIC-Gruppe traf dies lediglich auf einen Patienten zu (p-Wert < 0,001). Der Anteil idiopathischer Pneumoniesyndrome war in der allo-MAC-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant größer als in der allo-RIC-Gruppe. Eine akute GvHD war eine häufige Todesursache in der Gruppe der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung erhalten hatten (13 % vs. 0 % in der Allo-RIC-Gruppe, p-Wert < 0,001). Lediglich die tödlich verlaufende chronische GvHD trat in der allo-RIC-Gruppe häufiger auf als in der allo-MAC-Gruppe (9 % vs. 1 %, p-Wert = 0,004).

Tabelle 23: Tödlich verlaufende Infektionen und andere unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Studie	Anzahl tödlich verlaufender Infektionen durch			Anzahl multiples Organversagen	Anzahl IPS	Anzahl tödlich verlaufender GvHD		Sonstiges ^a	
	Pilze	Bakterien	Viren			akut	chronisch		
	n (%)	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		n (%)
	I / K	I / K	I / K			I / K	I / K		I / K
	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	OR [95 %-KI]; p-Wert ^b		
Bensinger 2012	1 (0) / 20 (14)	5 (4) / 5 (3)	0 (0) / 13 (9)	1 (0) / 16 (11)	1 (0) / 8 (6)	1 (0) / 18 (13)	12 (9) / 2 (1)	6 (4) / 9 (6)	
	Gesamt: 6 (4) / 38 (26)								
	0,13 [0,05; 0,32]; < 0,001	0,06 [0,01; 0,46]; < 0,001	0,13 [0,02; 1,04]; 0,024	0,05 [0,01; 0,40]; < 0,001	6,98 [1,53; 31,82]; 0,004	0,70 [0,24; 2,03]; 0,544			
a: Das fortschreitende Myelom als Todesursache wurde nicht in dieser Spalte aufgenommen; dies betraf 50 Patienten in der Interventionsgruppe und 39 Patienten in der Kontrollgruppe.									
b: csz-Test									
I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung);									
IPS: idiopathisches Pneumoniesyndrom; K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung)									
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.									

Eine chronische GvHD entwickelten 66 % der allo-RIC-Patienten und 27 % der allo-MAC-Patienten. Das adjustierte Hazard Ratio (0,86 [0,5–1,4]) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der akuten GvHD waren die Unterschiede zwischen der allo-RIC- und der allo-MAC-Gruppe statistisch signifikant zugunsten der Gruppe mit dosisreduzierter Konditionierung. In dieser Gruppe entwickelten mehr Patienten eine akute GvHD mit Grad II, dafür aber weniger Patienten eine schwerwiegendere akute GvHD Grad III und IV.

Tabelle 24: Akute / chronische GvHD

Studie	Intervention	Akute GvHD II–IV	Hazard Ratio	Extensive chronische GvHD	Hazard Ratio
		n (%)	HR [95 %-KI], p-Wert	n (%)	HR [95 %-KI], p-Wert
Bensinger 2012	allo-RIC	72 (53,7) (Grad II) ^a 8 (6,0) (Grad III) ^a 4 (3,0) (Grad IV) ^a	0,4 [0,3; 0,6] ^b , < 0,001 ^d	– (66)	0,86 ^b [0,5;1,4], 0,51 ^d
	allo-MAC	44 (30,6) (Grad II) ^c 34 (23,6) (Grad III) ^c 19 (13,2) (Grad IV) ^c		– (27)	
a: bezogen auf 134 Patienten, die eine allo-RIC erhielten b: Cox-Regression, adjustiert für Patienten- und Spenderfaktoren c: bezogen auf 144 Patienten, die eine allo-MAC erhielten d: verwendetes Testverfahren im Rahmen des Cox-Modells nicht spezifiziert allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung <i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.					

5.10.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich, ebenso wie bei den im Abschlussbericht eingeschlossenen Studien, in der hier evaluierten Publikation keine Informationen.

5.10.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Bensinger-2012-Studie

Bei der Studie Bensinger 2012 handelte es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten 2 amerikanischer Zentren (non-CCT). Aufgrund des Studiendesigns (non-CCT), der fehlenden zeitlichen Parallelität und der mangelnden Vergleichbarkeit der Gruppen sowie unklarer Aspekte auf Endpunktebene wies die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Mit Ausnahme der tödlich verlaufenden chronischen GvHD, die in der allo-RIC-Gruppe häufiger als in der allo-MAC-Gruppe auftrat, unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich aller in diesem Bericht dargestellten Endpunkte (OS, TRM, akute GvHD, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) statistisch signifikant zugunsten der allogenen

Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung. Sekundärneoplasien wurden in dieser Studie nicht berichtet. Ebenso fanden sich keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten.

5.10.4 Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse bezieht sich auf 3 Studien (Badros 2002 [47], Crawley 2007 [67], Shaw 2003 [86]), die bereits im Abschlussbericht N05-03C bewertet wurden, und die Studie Bensinger 2012 [48], die Gegenstand dieses Rapid Reports war. Alle Publikationen, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden, sind Abschnitt 8.8 zu entnehmen. Eine Übersicht über die gefundenen Nutzen- und Schadensaspekte zeigt Tabelle 25.

Studienlage

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 4 non-CCT eingeschlossen (Badros 2002, Bensinger 2012, Crawley 2007, Shaw 2003), wobei es sich bei einer Studie um eine prospektive Studie mit historischer Kontrolle, bei 2 Studien um retrospektive Registerauswertungen und bei einer Studie um eine retrospektive Auswertung mit zeitlich versetzten Gruppen handelte. Die Studien wurden in einem Zeitfenster zwischen 1975 und 2011 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 6 Monate und 15 Jahre. In allen Studien wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD berichtet. Die Bensinger-2012-Studie lieferte zudem Daten zu tödlich verlaufenden Infektionen und anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 4 Studien als hoch bewertet. Zu dieser Bewertung führte bei allen Studien bereits allein das Studiendesign (non-CCT), aufgrund dessen beispielsweise mögliche Selektionsmechanismen nicht einschätzbar waren. Darüber hinaus gab es bei allen Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene weitere Aspekte, die zu einer Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch führten.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aufgrund von Unklarheiten in 3 von 4 Studien in Bezug auf den Beginn der Nachbeobachtung und / oder der unterschiedlichen oder nicht genannten Operationalisierung der Endpunkte in den Studien erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten metaanalytisch zusammenzufassen.

Gesamtüberleben

Insgesamt ergab sich zu dieser Fragestellung kein einheitliches Bild hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Crawley 2007 fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, sondern lediglich einen leichten numerischen Nachteil für die allo-RIC-Gruppe. Die

3 anderen Studien zeigten ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Badros 2002: HR = 0,35, p-Wert = 0,007; Bensinger 2012: HR = 0,4, 95 %-KI [0,3; 0,6], p-Wert < 0,001; Shaw 2003: HR = 0,070, 95 %-KI [0,008; 0,656], p-Wert = 0,020). Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien in der allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der allo-MAC-Gruppe. Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Tödlich verlaufende Infektionen und weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden lediglich in der Bensinger-2012-Studie berichtet. Mit Ausnahme der tödlich verlaufenden chronischen GvHD, die in der allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant häufiger vorkam als in der allo-MAC-Gruppe, traten alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie tödlich verlaufende Infektionen, multiples Organversagen, idiopathisches Pneumoniesyndrom und tödlich verlaufende akute GvHD in der allo-MAC-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf. Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Insbesondere der zeitliche Versatz der beiden Gruppen ließ keine Ableitung eines Anhaltspunktes zu. Nahezu alle Transplantationen mit myeloablativer Konditionierung fanden bis 2000 statt, während die dosisreduzierte Konditionierung seit 1998 Anwendung fand.

Vergleichende Angaben zur GvHD wurden in 2 der 4 Studien gemacht (Bensinger 2012, Crawley 2007). Die akute GvHD unterschied sich in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten der allo-RIC-Gruppe. Die chronische GvHD differierte statistisch nicht signifikant zwischen den Gruppen. Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

Tabelle 25: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative Konditionierung)

Studie	Studien- design	Verzer- rungs- potenzial	Gesamt- überleben	TRM	NRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			HRQoL
						Sekundär- neoplasien	GvHD	Infek- tionen	
<i>Badros 2002</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↑	↑	–	–	–	–	–
Bensinger 2012	non-CCT	hoch	↑		↑ ^a	–	↑ ^b	↑ ^c ↓ ^d	–
<i>Crawley 2007</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↔	–	↑	–	↑ ^b	–	–
<i>Shaw 2003</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↑	↑	–	–	–	–	–
Gesamtaussage			↔	↔	↔	–	↔	↔	–
<p>a: therapiebezogene Mortalität wurde innerhalb der Publikation nicht definiert, sowohl TRM als auch NRM fand Verwendung b: für akute GvHD c: tödlich verlaufende Infektionen und weitere unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (multiples Organversagen, IPS, tödlich verlaufende akute GvHD) d: tödlich verlaufende chronische GvHD</p> <p><u>Studienaussage:</u> ↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention (allo-RIC) und Kontrolle (allo-MAC) ↑ : statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (allo-RIC) ↓: statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention (allo-RIC)</p> <p><u>Gesamtaussage:</u> ↔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Intervention (allo-RIC) –: nicht genannt</p> <p>allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IPS: idiopathisches Pneumoniesyndrom; non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; TRM: therapiebezogene Mortalität</p> <p><i>Anmerkung:</i> Studien, die im Abschlussbericht N05-03C identifiziert und bearbeitet wurden, sind <i>kursiv</i> gesetzt.</p>									

5.11 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Zu der Fragestellung allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation lagen im Abschlussbericht N05-03C und im Arbeitspapier GA11-01 zusammen 5 Studien vor. In der Update-Recherche wurde zu dieser Fragestellung zusätzlich eine für die Nutzenbewertung relevante neue Studie gefunden, die bereits zum Zeitpunkt des Abschlussberichts bekannt, aber noch nicht im Volltext publiziert war (HOVON 50/54 [30]).

Weiter wurde eine neue Publikation (Gahrton 2013 [52]) zu der im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studie Björkstrand 2011 [49-51] mit neuen Studienergebnissen nach einer maximalen Beobachtungsdauer von 10 Jahren identifiziert. Die grundlegenden Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation haben sich gegenüber dem Abschlussbericht N05-03C nicht verändert. In den folgenden Tabellen werden die Daten erneut dargestellt, um Änderungen, die sich durch die neue Publikation ergeben haben, hervorzuheben. Von einer erneuten detaillierten Beschreibung wird in diesem Rapid Report mit Verweis auf den Abschlussbericht N05-03C [8] abgesehen.

5.11.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.11.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Wesentliche Charakteristika der HOVON-50/54-Studie sowie Änderungen der Björkstrand-2011-Studie vermittelt Tabelle 26. Das Update zu Björkstrand 2011 lieferte gegenüber den Darstellungen im Abschlussbericht N05-03C als einzigen neuen Studienaspekt eine verlängerte mediane Beobachtungszeit von 96 Monaten.

Die HOVON-50/54-Studie wurde zwischen 2003 und 2011 in 31 niederländischen Zentren durchgeführt, wobei 25 dieser Zentren ihre Patienten für die allogene Stammzelltransplantation an 6 Zentren für allogene Stammzelltransplantation überwiesen. Verglichen wurde in der Studie eine Hybridtransplantation, bestehend aus einer autologen und gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (auto-allo-RIC), mit einer einfachen autologen Stammzelltransplantation mit anschließender Erhaltungstherapie (auto-Erhaltung). Die Studie basierte auf einer Analyse von Patienten, die in einem RCT eingeschlossen waren (HOVON-50-Studie [31]) und einen Geschwisterspender hatten, der für humane Leukozytenantigene (HLA) typisiert war. Diejenigen Patienten, die einen HLA-identischen Geschwisterspender hatten, wurden in der prospektiv geplanten HOVON-54-Studie eingeschlossen. Der für diesen Rapid Report relevante Vergleich dieses HOVON-54-Kollektivs mit Patienten ohne HLA-identischen Geschwisterspender entsprach einer retrospektiven Auswertung, sodass nicht mit Sicherheit eine sogenannte genetische Randomisierung angenommen werden konnte. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 77 Monate ab der ersten Stammzelltransplantation. Als relevante Endpunkte wurden Gesamtüberleben, nicht rezidivbezogene Mortalität und GvHD berichtet, wobei von diesen Endpunkten einzig das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt seitens der Autoren deklariert wurde. Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie ebenfalls erhoben. Aufgrund der nicht unmittelbar gegebenen Patientenrelevanz der in die Definition eingehenden laborchemischen Kriterien und der fehlenden separaten Darstellung einzelner Komponenten wurden die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nur ergänzend in Anhang D dargestellt.

Tabelle 26: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte
				Monate (Spanne)	<u>Primärer Endpunkt</u>
Björkstrand 2011 ^a	neu diagnostizierte Patienten (Stadium I–III) mit stabiler Erkrankung, PR, CR nach Induktionstherapie	CCT (23 Zentren)	Europa 2001–2005	96 (47–127) ^b ; ab 1. autologer Stammzelltransplantation	OS, NRM, UE: akute GvHD und chronische GvHD
HOVON 50/54	neu diagnostizierte Patienten (Stadium II–III) (18–65 Jahre)	CCT (31 Zentren ^c)	Niederlande 2003–2011	77 (56–96) nach auto-SZT	<u>OS</u> nach auto-SZT, NRM, UE: akute GvHD und chronische GvHD

a: Die autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt.
b: gemäß Studien-Update (Gahrton 2013)
c: Die Patienten wurden in 31 Zentren eingeschlossen; 25 dieser Zentren überwiesen ihre Patienten für die allogene Stammzelltransplantation an 6 Zentren für allogene Stammzelltransplantationen.
auto: autolog; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts; CR: komplette Remission; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PR: partielle Remission; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Patientenkollektive der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 27 beschrieben. Das Studien-Update zu Björkstrand 2011 lieferte diesbezüglich, ebenso wie zu den Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 28, keine neuen Aspekte.

In der HOVON-50/54-Studie lag das Alter beider Gruppen im Median bei 54 Jahren. Von den insgesamt 260 eingeschlossenen Patienten waren 122 in der auto-allo-RIC-Gruppe. Die anderen 138 Patienten stellten die Gruppe der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation und anschließender Erhaltungstherapie. Das Geschlecht und Risikofaktoren wie mittleres β_2 -Mikroglobulin, Knochenmarkbefall oder Salmon-Durie-Stadium unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Einen statistisch signifikanten Unterschied gab es zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Induktions- und Erhaltungstherapie. Diese Unterschiede waren auf die Randomisierung in der ursprünglichen HOVON-50-Studie zurückzuführen, in der unter anderem in einem Studienarm ein VAD-Schema und in dem anderen Studienarm ein TAD-Schema (Thalidomid, Adriamycin [= Doxorubicin], Dexamethason) zum Einsatz kam.

Eine Übersicht der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien vermittelt Tabelle 28.

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien

Studie	Einge- schlossene/ Alter ausge- wertete Patienten	Medianes Alter	Geschlecht	Mittleres β_2 -Mikro- globulin	KM- Befall	Durie- Salmon- Stadium	Erkrankungsstatus nach auto-SZT
Gruppe		Jahre (Spannweite)	% w / m	mg/l %	% (SD)	%, Stadium I / II / III	Response % CR/VGPR/PR/LTPR
Björkstrand 2011							
auto-allo-RIC	108 / 108	54 (34–66)	40 / 60	> 4: 33 %, n = 87	–	13 / 21 / 66	–
(auto-)auto ^a	249 / 249	57 (31–69)	41 / 59	> 4: 33 %, n = 193	–	12 / 14 / 74	–
HOVON 50/54							
auto-allo-RIC	122 / 122	54 (32–65)	42 / 58	≤ 3: 46 % > 3: 36 % ?: 18 %	–	0 / 21 / 79	5 / 31 / 41 / 23
auto-Erhaltung	138 / 138	54 (30–65)	33 / 67	≤ 3: 38 % > 3: 44 % ?: 17 %	–	0 / 22 / 78	7 / 33 / 37 / 22
<p>a: Die autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach (145 Patienten) oder zweifach (104 Patienten) durchgeführt.</p> <p>–: nicht genannt</p> <p>auto-allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; auto-Erhaltung: Erhaltungstherapie nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; auto: autolog; CR: komplette Remission; KM: Knochenmark; LTPR: weniger als partielle Remission; PR: partielle Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; w / m: weiblich / männlich</p> <p>Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen aus dem Abschlussbericht N05-03C.</p>							

Tabelle 28: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Björkstrand 2011	neu diagnostizierte Patienten ≤ 69 Jahre mit stabiler Erkrankung, PR, CR nach Induktionstherapie	pathologische Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min), Leberdysfunktion (Bilirubin > 2x Normalwert), schweres Herzversagen (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %) oder andere substanzielle pathologische Organfunktion
HOVON 50/54	Zentrumsstrategie, die eine allo-SZT mit RIC als Bestandteil der Erstlinientherapie sieht, HLA-Typisierung der Patienten und aller Geschwister vor auto-SZT, auto-SZT nach 01.02.2003, Erfüllung genereller Einschlusskriterien, um eine allo-SZT mit RIC zu erhalten	Spenderverfügbarkeit unbekannt; für die HOVON-54-Studie und somit für die Patienten mit einem HLA-identischen Geschwisterspender: WHO-Leistungsfähigkeitsindex > 3, pathologische Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min), schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II–IV), Leberdysfunktion (Bilirubin ≥ 30 µmol/l oder Transaminasen ≥ 2,5x Normalwert – falls nicht mit dem Multiplen Myelom assoziiert) oder andere substanzielle Organschäden, HIV-positiv, aktive unkontrollierte Infektionen, PD / Rezidiv nach CR / Progression nach MR oder PR nach HDM mit auto-SZT
allo: allogene; auto: autologe; CR: komplette Remission; HDM: Hochdosis-Melphalan; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HLA: humanes Lymphozytenantigen; MR: minimales Therapieansprechen; NYHA: New York Heart Association; PD: progressive Erkrankung; PR: partielle Remission; RIC: dosisreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning); SZT: Stammzelltransplantation		

5.11.1.2 Wesentliche Therapiekomponenten

Wesentliche Therapiekomponenten werden in Tabelle 29 aufgelistet. Im Studien-Update zu Björkstrand 2011 wurden gegenüber dem Abschlussbericht N05-03C keine neuen Details zu den Therapiekomponenten genannt.

In der HOVON-50/54-Studie unterschieden sich die Induktions- und Erhaltungstherapie signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Ursächlich hierfür war die Randomisierung in der ursprünglichen HOVON-50-Studie, in der die Patienten entweder eine Induktionstherapie, bestehend aus Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason (VAD) oder Thalidomid, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason (TAD), erhalten hatten. Letztere Induktionstherapie kam häufiger in der auto-Erhaltungs-Gruppe zum Einsatz. 3 Zyklen VAD hat die Mehrzahl der Patienten in der auto-allo-RIC-Gruppe erhalten. Bei der autologen Stammzelltransplantation kam in beiden Gruppen Melphalan zum Einsatz. Als Erhaltungstherapie nach erfolgter autologer Stammzelltransplantation diente je nach Induktionstherapie entweder Interferon α (VAD-Gruppe) oder Thalidomid (TAD-Gruppe). Die Konditionierung der allogenen Stammzelltransplantation erfolgte dosisreduziert unter Verwendung von Ganzkörperbestrahlung.

Tabelle 29: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	auto-allo-RIC und auto-Erhaltung	auto-allo-RIC	auto-Erhaltung	auto-allo-RIC	auto-Erhaltung
Björkstrand 2011	VAD: 73 % auto-allo-RIC-Gruppe 67 % (auto-)auto-Gruppe	1. auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. allo-RIC: Fludarabin 90 mg/m ² + TBI 2 Gy	1.(/2.) auto: Melphalan 200 mg/m ² ^a	–	–
HOVON 50/54	VAD: 55 % auto-allo-RIC-Gruppe 42 % auto-Erhaltungs-Gruppe (mit VAD: 3 Zyklen) <u>oder</u> TAD / Thalidomid: 45 % auto-allo-RIC-Gruppe 58 % auto-Erhaltungs-Gruppe (mit Thalidomid: 200–400 mg/Tag)	1. (2.) auto: Melphalan 200 mg/m ² ^b 2. allo-RIC: TBI 2 Gy	1. (2.) auto: Melphalan 200 mg/m ² ^b	VAD-Gruppe: IFN- α (3x 10 ⁶ IU 3x/Woche) TAD-Gruppe: 50 mg Thalidomid/Tag	
<p>a: Die autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt.</p> <p>b: Die autologe Stammzelltransplantation wurde gemäß der HOVON-50-Studie [31] einfach oder, sehr selten, zweifach durchgeführt; es ist unklar, ob Patienten des in diesem Rapid Report eingeschlossenen Kollektivs eine zweite auto-SZT erhalten haben.</p> <p>–: nicht genannt</p> <p>allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; auto: autologe Stammzelltransplantation; auto-allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; auto-Erhaltung: autologe Stammzelltransplantation mit anschließender Erhaltungstherapie; Gy: Gray; HDM: Hochdosis-Melphalan; IFN: Interferon; TAD: Thalidomid, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason</p>					

5.11.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Eine Übersicht zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials vermittelt Tabelle 30.

Die im Studien-Update [52] zu Björkstrand 2011 dargelegten Aspekte beeinflussten die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene aus dem Abschlussbericht N05-03C nicht, sodass dieses übernommen und weiter als niedrig eingeschätzt wurde.

Bei der Studie HOVON 50/54 handelte es sich um eine kontrollierte Studie, in der die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen auf Basis der Verfügbarkeit HLA-kompatibler Geschwister vorgenommen wurde. Patienten mit einem HLA-identischen Geschwisterspender wurden in der auto-allo-RIC-Gruppe behandelt und Patienten ohne HLA-kompatiblen Geschwisterspender wurden in der auto-Erhaltungs-Gruppe behandelt. Da es sich bei dem für diesen Rapid Report relevanten „Spender versus kein Spender“-Vergleich um eine

retrospektive Auswertung handelte, konnte nicht mit Sicherheit eine genetische Randomisierung angenommen werden (siehe Abschnitt 5.11.1.1).

Bezüglich Alter, Geschlecht und Risikofaktoren waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Induktions- und Erhaltungstherapie unterschieden sich aber statistisch signifikant, sodass eine Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gegeben war. In den statistischen Analysen wurde adäquat für diese Therapiekomponenten adjustiert. Eine Verblindung wurde weder für Patienten noch für Behandler oder Endpunkterheber beschrieben. Der Patientenfluss war innerhalb dieser Studie in Teilen widersprüchlich. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial der HOVON-50/54-Studie auf Studienebene als hoch eingestuft.

Auf Endpunktebene führte neben der Bewertung auf Studienebene ein Aspekt bei allen Endpunkten zu einer Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch. Der Anteil von Patienten, die eine andere als die geplante beziehungsweise gar keine Behandlung bekommen hatten, war in der Kontrollgruppe mit 27,5 % sehr hoch. In der Interventionsgruppe betrug dieser Anteil nur 6,6 %, sodass die Differenz zwischen beiden Gruppen diesbezüglich größer als 20 % war. Insgesamt konnte somit für keinen der Endpunkte ausgeschlossen werden, dass Unterschiede zwischen den Gruppen auf andere Faktoren als die unterschiedliche Behandlung zurückzuführen waren.

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Genetische Randomisierung	Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse	Verblindung	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Endpunkt	Verblindung	ITT	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt
Björkstrand 2011	ja	ja / ja	unklar ^a	ja	ja	niedrig	OS	unklar ^a	ja	nein ^b	nein ^c	hoch
							UE	unklar ^a	ja	ja	ja	niedrig
HOVON 50/54	unklar ^d	nein ^e / ja	unklar ^a	ja	nein ^f	hoch	OS	unklar ^a	ja	ja	nein ^g	hoch
							UE	unklar ^a	nein ^h	ja	nein ^g	hoch

Studienebene
Genetische Randomisierung: Gruppenzuteilung anhand der Spenderverfügbarkeit mit zeitlicher Parallelität der Gruppen
Vergleichbarkeit der Gruppen (non-RCT): Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
Verblindung: Verblindung von Patienten und Behandlern
Ergebnisunabhängige Berichterstattung: ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Endpunktebene
Verblindung: Verblindung der Endpunkterheber
ITT: adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Ergebnisunabhängige Berichterstattung: ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein
Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

a: keine Angaben zur Verblindung der Patienten / Behandler / Endpunkterheber
b: Analysen wurden laut Angaben in der Publikation der Datenlage angepasst
c: unklar, ob der Startzeitpunkt des in der Originalpublikation berichteten „Landmark-Log-Rank-Tests“ datengesteuert ist
d: Das Patientenkollektiv des für diesen Rapid Report relevanten „Spender versus kein Spender“-Vergleichs (HOVON 50/54) entstammt dem HOVON-50-RCT [31]; Patienten dieses RCT, die einen HLA-identischen Geschwisterspender hatten, wurden in der prospektiv geplanten HOVON-54-Studie eingeschlossen; der für diesen Rapid Report relevante Vergleich dieses Kollektivs mit Patienten ohne HLA-identischen Geschwisterspender (HOVON 50/54) entsprach einer retrospektiven Auswertung, sodass nicht mit Sicherheit eine „genetische Randomisierung“ angenommen werden konnte.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Fortsetzung)

e: Die Induktions- und Erhaltungstherapie unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was auf die Randomisierung in der ursprünglichen HOVON-50-Studie zurückzuführen war.

f: intransparenter Patientenfluss

g: Der Anteil von Patienten, die eine andere als die geplante bzw. gar keine Behandlung bekommen hatten, war in der Kontrollgruppe mit 27,5 % sehr hoch (gegenüber 6,6 % in der Interventionsgruppe); der Unterschied dieser Anteile betrug 20,9 %.

h: keine GvHD-Angaben zu 19 der 99 allogenen transplantierten Patienten (19,2 %).

ITT: intention to treat; OS: Gesamtüberleben; UE: unerwünschtes Ereignis; VZP: Verzerrungspotenzial

5.11.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Eine Übersicht über extrahierte patientenrelevante Endpunkte findet sich in Tabelle 31.

Tabelle 31: Überblick der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse				
	OS	TRM	Akute GvHD	Chronische GvHD	Infektionen	Sekundärneoplasien
Björkstrand 2011	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	–	–
HOVON 50/54	+	+	+	+	–	–

a: Endpunkte werden auch im Studien-Update (Gahrton 2013) berichtet.
 +: berichteter Endpunkt
 GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; OS: Gesamtüberleben; TRM: alle therapiebezogenen oder transplantationsbezogenen Todesfälle

5.11.2.1 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 32 dargestellt. Die Nachbeobachtung begann in beiden Studien mit der ersten Transplantation. Die mediane Überlebenszeit bei Björkstrand 2011 betrug 73 Monate in der Kontroll- und 96 Monate in der Interventionsgruppe. Bei HOVON 50/54 hatte die Interventionsgruppe die mediane Überlebenszeit im Rahmen der Beobachtungszeit noch nicht erreicht. In der auto-Erhaltungsgruppe lag das mediane Überleben bei 78 Monaten.

Bei Björkstrand 2011 war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C [8]). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war. In der HOVON-50/54-Studie fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert aus dem Cox-Modell = 0,72, Hazard Ratio = 1,07, 95 %-KI [0,75; 1,52]). Nach 6 Jahren lebten in der HOVON-50/54-Studie in beiden Gruppen noch 55 %.

Tabelle 32: Gesamtüberleben

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane	Mediane	Log-Rank- Test	Cox-Modell	Überlebensraten nach Jahren		
		Nachbeobachtung (Monate)	Überlebenszeit (Monate)			HR [95 %- KI], p-Wert	I / K, %	
		I / K	I / K	p-Wert		5 Jahre	6 Jahre	8 Jahre
Björkstrand 2011	1. Transplantation	gesamt: 96 ^a 96 ^a	96 ^a / 73 ^a	–	–	64 ^a / 57 ^a p-Wert = 0,204 ^b		49 ^a / 36 ^a p-Wert = 0,03 ^b
HOVON 50/54	1. Transplantation	gesamt: 77	n. e. / 78	0,68 ^c	1,07 [0,75; 1,52], 0,72 ^d		55 / 55	

a: geschätzt aus Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 5 bzw. 8 Jahre; gemäß Studien-Update (Gahrton 2013)
b: Chi²-Test auf Gleichheit der Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 5 bzw. 8 Jahre
c: nach Behandlungsarm stratifizierter Log-Rank-Test
d: Log-Likelihood-Ratio-Test, adjustiert für Behandlungsarm
–: nicht genannt
HR: Hazard Ratio; I: Prüflintervention = auto-allo-RIC (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle = auto(-auto) ([zweifache] autologe Stammzelltransplantation [mit anschließender Erhaltungstherapie]);
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

5.11.2.2 Therapiebezogene Mortalität (TRM)

Die Ergebnisse zur therapiebezogenen Mortalität werden in Tabelle 33 dargestellt. Im Studien-Update [52] zu Björkstrand 2011 fand sich ebenso keine Operationalisierung des Endpunkts nicht rezidivbezogene Mortalität wie in der früheren Publikation [49]. In der HOVON-50/54-Studie hingegen wurde die nicht myelomassoziierte Mortalität definiert als Tod, der nicht aufgrund des Multiplen Myeloms oder wegen einer Progression der Erkrankung oder eines Rezidivs auftrat.

Transplantationsbezogene Todesfälle wurden nur in der HOVON-50/54-Studie und innerhalb dieser Studie nur für die auto-allo-RIC-Gruppe angegeben. Demnach waren innerhalb der ersten 12 Monate 11 % der allogenen transplantierten Patienten aufgrund der Transplantation verstorben. Im weiteren Verlauf starben bis zu einem Zeitpunkt von 53 Monaten weitere 6 % dieses Patientenkollektivs.

Therapiebezogene Todesfälle wurden in beiden Studien als nicht rezidivbezogene beziehungsweise nicht myelomassoziierte Mortalität berichtet. Ihr Anteil war in der auto-allo-RIC-Gruppe jeweils größer als in der Kontrollgruppe (HOVON 50/54 nach 6 Jahren: 16 % vs. 3 %; Björkstrand 2011 nach 8 Jahren: 18 % vs. 6 %). Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten berichtet, wobei alle 3 zu einer

statistischen Signifikanz führten (p-Werte < 0,001). Darüber hinaus berichteten die Autoren lediglich, dass sich die Differenz zwischen den Gruppen im weiteren zeitlichen Verlauf nicht signifikant erhöhte. Die statistische Prüfung der 6-Jahres-Raten in der HOVON-50/54-Studie ergab ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert < 0,001).

Tabelle 33: Therapiebezogene Mortalität

Studie	Definition des Endpunkts	Transplantationsbezogene Todesfälle	Alle therapiebezogenen Todesfälle
		n (%), [95 %-KI]	n (%), [95 %-KI]
Björkstrand 2011	NRM	–	<u>2-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (12), [7; 20] K: – (3), [2; 6] p-Wert < 0,001 ^b <u>3-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (13) ^a K: – (3) ^a p-Wert < 0,001 ^{a, b} <u>5-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (16) K: – (4) p-Wert < 0,001 ^c <u>8-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (18) ^a K: – (6) ^a
HOVON 50/54	NRM: Tod nicht aufgrund des Multiplen Myeloms oder nach vorheriger Progression oder Rezidiv	<u>Innerhalb von 12 Monaten</u> I: 11 (11 ^d) K: – <u>Innerhalb von 13 bis 53 Monaten</u> I: 6 (6 ^d) K: –	<u>6-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (16) K: – (3) p-Wert < 0,001 ^c
a: gemäß Studien-Update (Gahrton 2013) b: Gray-Test c: p-Wert des nach dem Behandlungsarm stratifizierten Log-Rank-Tests d: prozentualer Anteil derjenigen Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben –: nicht genannt I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([zweifache] autologe Stammzelltransplantation [mit anschließender Erhaltungstherapie]); KI: Konfidenzintervall; NRM: nicht rezidivbezogene / myelomassozierte Mortalität Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden selbst berechnet.			

5.11.2.3 Weitere relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Eine GvHD ist eine für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkung. Folglich wurden die Ergebnisse lediglich für diese Behandlungsgruppe dargestellt (Tabelle 34). Der Anteil der Patienten mit akuter GvHD wurde in beiden Publikationen

getrennt für die Grade II, III und IV berichtet und ist im Detail Tabelle 34 zu entnehmen. Insgesamt entwickelten in der Björkstrand-2011-Studie 20 % und in der HOVON-50/54-Studie 48 % eine akute GvHD (Grad II–IV). Die Anteile der begrenzten und extensiven chronischen GvHD lagen in beiden Studien zwischen 9 und 31 % sowie 23 und 55 %. Sekundärneoplasien und tödliche Infektionen wurden nicht berichtet.

Tabelle 34: Akute / chronische GvHD

Studie	Akute GvHD II–IV n (%)	Chronische GvHD n (%)
Björkstrand 2011	– (9) (Grad II) ^{a, b} 8 (9) (Grad III) ^b 2 (2) (Grad IV) ^b	– (31) (begrenzte GvHD) ^{a, b} – (23) (extensive GvHD) ^{a, b}
HOVON 50/54	31 (39) (Grad II) ^c 3 (4) (Grad III) ^c 4 (5) (Grad IV) ^c	7 (9) (begrenzte GvHD) ^c 44 (55) (extensive GvHD) ^c
a: gemäß Studien-Update (Gahrton 2013) b: bezogen auf Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten; in der Originalpublikation wird dieser Personenkreis auf 91 beziffert, im Studien-Update auf 92 c: bezogen auf 80 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und bzgl. GvHD ausgewertet werden konnten –: nicht genannt GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.		

5.11.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

5.11.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der HOVON-50/54-Studie und des Studien-Updates zu Björkstrand 2011

Die Studie Björkstrand 2011 war bereits im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossen. In diesem Rapid Report wurde sie um ein Update ergänzt. Es handelte sich bei dieser Studie um eine Studie mit sogenannter *genetischer Randomisierung*. Bei der HOVON-50/54-Studie handelte es sich um eine klinisch kontrollierte Studie, bei der nicht mit Sicherheit eine genetische Randomisierung angenommen werden konnte.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich kein einheitliches Bild. Der Anteil therapiebezogener Todesfälle war in beiden Studien in der auto-allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant größer als in der jeweiligen Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden Angaben zur akuten und chronischen GvHD gemacht. Da diese nur bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation auftreten, wurden Ergebnisse folglich nur für diese Behandlungsgruppe berichtet. Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) lag in beiden Studien zwischen 20 % und 48 %. Die chronische GvHD reichte von 54 % bis 64 %. Sekundärneoplasien und tödliche

Infektionen wurden in den Studien nicht berichtet. Ebenso fanden sich keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten.

5.11.4 Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse bezieht sich auf 4 Studien (Björkstrand 2011 [49-52], Bruno 2007 [53-59], Garban 2006 [69-73], Rosinol 2008 [81-85]), die bereits im Abschlussbericht N05-03C bewertet wurden. Zu einer dieser Studien wurden in der Zwischenzeit neue Ergebnisse publiziert [52], die Gegenstand dieses Rapid Reports waren. Eine weitere Studie (BMT CTN 0102 [16-18]) ist Teil dieser Zusammenfassung, die kurz nach Fertigstellung des Abschlussberichts im Arbeitspapier GA11-01 evaluiert wurde. Zuletzt fließt die in diesem Rapid Report bewertete Studie HOVON 50/54 [30-32] in die Gesamtbewertung ein, sodass dieser Fragestellung insgesamt 6 Studien zugrunde liegen. Alle Publikationen, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden, sind Abschnitt 8.9 zu entnehmen. Eine Übersicht über die gefundenen Nutzen- und Schadensaspekte zeigt Tabelle 35, deren Gesamtaussage sich gegenüber dem Arbeitspapier GA11-01 nicht geändert hat.

Studienlage

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 6 kontrollierte klinische Studien eingeschlossen (Björkstrand 2011, BMT CTN 0102, Bruno 2007, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008). Das Studiendesign von 2 dieser Studien (Björkstrand 2011, Bruno 2007) entsprach dem Prinzip einer sogenannten *genetischen Randomisierung*. In den 4 anderen Studien war die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen nicht klar dargestellt (BMT CTN 0102, Garban 2006, Rosinol 2008) beziehungsweise es erfolgte eine retrospektive Auswertung (HOVON 50/54). Im Interventionsarm kam in allen Studien eine Hybridtransplantation, bestehend aus einer autologen und gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (auto-allo-RIC), zum Einsatz. Die Konditionierungstherapie innerhalb der Kontrollgruppe variierte zwischen den Studien. In 4 Studien (BMT CTN 0102, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008) wurde im Vergleichsarm eine zweifache autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. In einer Studie (Björkstrand 2011) wurde die autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt. Bei HOVON 50/54 kam in der Kontrollgruppe lediglich eine einfache autologe Stammzelltransplantation zum Einsatz, der bei der Mehrheit der Patienten eine Erhaltungstherapie folgte. Die Studien wurden in einem Zeitfenster zwischen 1998 und 2011 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 40 und 96 Monate. In allen Studien wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD berichtet.

Zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C lagen neben den 4 damals in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien die Ergebnisse zu 3 weiteren Studien lediglich in Form von Abstractpublikationen vor, weshalb diese nicht in die Bewertung des Abschlussberichts einfließen konnten. Mit der nachträglich im Arbeitspapier GA11-01 evaluierten

BMT-CTN-0102-Studie und der in diesem Rapid Report eingeschlossenen HOVON-50/54-Studie konnten nun aus 2 dieser 3 Studien die Ergebnisse in die Nutzenbewertung einfließen. Gegenüber den im Abschlussbericht N05-03C noch als fehlend deklarierten 1131 Patienten handelt es sich jetzt nur noch um 199 Patienten aus der DSMM-V-Studie [91], die nicht in der vorliegenden Analyse berücksichtigt werden konnten. Damit standen in diesem Rapid Report für den überwiegenden Teil der Patienten Ergebnisse auf Basis von Vollpublikationen zur Verfügung, sodass damit eine Aussage zum Nutzen und Schaden der beiden Therapieoptionen getroffen werden konnte.

Verzerrungspotenzial

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial für die 2 Studien mit *genetischer Randomisierung* als niedrig eingestuft (Björkstrand 2011, Bruno 2007). Auf Endpunktebene hingegen wurde das Verzerrungspotenzial bei Björkstrand 2011 hinsichtlich des Gesamtüberlebens als hoch eingeschätzt und bei Bruno 2007 hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Bezüglich unerwünschter Ereignisse bei Björkstrand 2011 und des Gesamtüberlebens bei Bruno 2007 gab es keine Aspekte, die auf eine bedeutsame Verzerrung hindeuteten, sodass das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingeschätzt wurde. In den 4 anderen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der unklaren Darstellung der Gruppenzuteilung (BMT CTN 0102, Garban 2006, Rosinol 2008) beziehungsweise der retrospektiven Auswertung (HOVON 50/54) als hoch eingestuft.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aufgrund mehrerer zentraler Unterschiede zwischen den Studien erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten metaanalytisch zusammenzufassen. Dazu zählten die deutlich unterschiedliche Definition des Beginns der Beobachtungszeit (ab Diagnose, ab Therapiebeginn, ab 1./2. Stammzelltransplantation), unterschiedliche oder nicht genannte Operationalisierungen der Endpunkte sowie differierende Konditionierungstherapien in den Kontrollgruppen (zweifache autologe, fakultativ einfache oder zweifache autologe bzw. einfache autologe Stammzelltransplantation).

Gesamtüberleben

Insgesamt ergab sich ein uneinheitliches Bild mit einem statistisch signifikanten Ergebnis (Bruno 2007: HR = 0,5, 95 %-KI [0,3; 0,8], p-Wert < 0,001) zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation (auto-allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation (auto-auto). Bei der Studie Björkstrand 2011, in der die Patienten im Kontrollarm fakultativ eine einfache oder zweifache autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C [8]). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war (p-Wert des Chi²-Tests auf Gleichheit der Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 8 Jahre = 0,03). In den 4 anderen Studien (BMT CTN

0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON 50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht, die wie folgt lautete (Zitat in Kursivschrift): *Auf Basis des statistisch signifikanten Ergebnisses der einzigen Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt (Bruno 2007) ließ sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation ableiten.*

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt berichteten, in der auto-allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der (auto-)auto-Gruppe. In 3 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011, HOVON 50/54) wurden statistisch signifikante Nachteile für die auto-allo-RIC-Gruppe berichtet ($p < 0,001$), wobei sich dieser Nachteil in der BMT-CTN-0102-Studie nur auf die Standardrisikopatienten bezog. Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten, aber nicht für die 8-Jahres-Raten berichtet.

Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht, die wie folgt lautete (Zitat in Kursivschrift): *Für diese Zielgröße [lässt sich] auf Basis des Ergebnisses der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt (Björkstrand 2011) ein Hinweis auf einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung (nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation ableiten.*

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten fanden sich nur in der bereits im Arbeitspapier GA11-01 evaluierten BMT-CTN-0102-Studie für Standardrisikopatienten, wobei der Anteil in der auto-allo-RIC-Gruppe um 5 % (Grad III) beziehungsweise 6 % (Grad IV), verglichen mit der auto-auto-Gruppe, erhöht war. Da in diesem Rapid Report zu diesen Endpunkten keine neuen Informationen hinzukamen, blieb die Bewertung des Arbeitspapiers GA11-01 bestehen. Die Datenlage war unzureichend und es fand sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der auto-allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannbreite von 11 bis 48 % und 23 bis 66 %. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des

Arbeitspapiers GA11-01 nicht, die wie folgt lautete (Zitat in Kursivschrift): *Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation gewertet.*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

Tabelle 35: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach patientenrelevanten Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)

Studie	Studien- design	Verzerrungs- potenzial	Gesamt- überleben	TRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
					GvHD	Sekundär- neoplasien	Infektionen	HRQoL
Björk- strand 2011	CCT ^a	niedrig (hoch: OS)	↑ ^b	↓ ^d	↘	–	–	–
<i>BMT CTN 0102</i>	<i>CCT</i>	<i>hoch^c</i>	↔	↓ ^e	↘	–	↘ ^f	–
<i>Bruno 2007</i>	<i>CCT^a</i>	<i>niedrig (hoch: UE)</i>	↑	↔	↘	–	–	–
<i>Garban 2006</i>	<i>CCT</i>	<i>hoch^c</i>	↔	↘	↘	–	–	–
HOVON 50/54	CCT	hoch ^c	↔	↓	↘	–	–	–
<i>Rosinol 2008</i>	<i>CCT</i>	<i>hoch^c</i>	↔	–	↘	–	–	–
Gesamtaussage			↑	↓	↓↓	–	(↔)	
Studienaussage:								
↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle								
↑: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention								
↓: statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention								
↘: numerischer Unterschied zuungunsten der Intervention ohne Angabe der Signifikanz								
Gesamtaussage:								
(↔): kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Intervention (Datenlage aber unzureichend)								
↓↓: Beleg für einen Schaden bezüglich der Intervention								
↑: Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der Intervention								
↓: Hinweis auf einen Schaden bezüglich der Intervention								
a: genetisch randomisierte Studie								
b: Angabe der Signifikanz bezogen auf den Unterschied in der Mortalität zum Zeitpunkt 8 Jahre – bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten war ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten								
c: Einstufung für alle Endpunkte gleich								
d: Statistische Analysen wurden nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten berichtet.								
e: Standardrisikopatienten								
f: Infektionen und weitere Toxizitäten Grad 3–5								
–: Daten nicht berichtet								
CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; OS: Gesamtüberleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; UE: unerwünschtes Ereignis								
<i>Anmerkung:</i> Studien, die im Abschlussbericht N05-03C bzw. im Arbeitspapier identifiziert und bearbeitet wurden, sind <i>kursiv</i> gesetzt.								

5.12 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 36 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom. Zu 3 von 9 Fragestellungen lagen weder zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C noch bei Erstellung des Arbeitspapiers GA11-01 oder dieses Rapid Reports Daten vor. Dies betraf die folgenden Fragestellungen: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie, myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation und allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie.

Zu 3 weiteren Fragestellungen konnten im Abschlussbericht N05-03C Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung verwendet werden (mehrfache versus einfache autologe Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie und myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation). Weitere Studien wurden hierzu im Rahmen der Update-Recherche nicht gefunden. Die Gesamtaussagen des Abschlussberichts N05-03C änderten sich daher nicht.

Zu den drei übrigen Fragestellungen konnten durch die Update-Recherche weitere Studien identifiziert werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden erläutert.

Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Zur Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender konnte in der Update-Recherche eine kleine retrospektive Studie (non-CCT) identifiziert werden (El-Cheikh 2012). In der Studie fand sich für keinen der berichteten Endpunkte wie Gesamtüberleben, therapiebeziehungswise transplantationsbezogene Mortalität oder Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) ein statistisch signifikanter Unterschied. Es konnte für keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ermittelt werden.

Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Für die Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung konnte zusätzlich zu den 3 bereits im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003) eine weitere Publikation identifiziert werden (Bensinger 2012). Bei der Studie handelte es sich ebenso wie bei den 3 anderen um einen non-CCT. Bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD wies sie in dieselbe Richtung wie die 3 zuvor eingeschlossenen Studien. Zudem berichtete die neu eingeschlossene Bensinger-2012-Studie als einzige Studie innerhalb dieser Fragestellung Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Alle schwerwiegenden

unerwünschten Ereignisse wie tödlich verlaufende Infektionen (26 % vs. 4 %), multiples Organversagen (11 % vs. 0 %), idiopathisches Pneumoniesyndrom (6 % vs. 0 %) und tödlich verlaufende akute GvHD (13 % vs. 0 %) traten in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung statistisch signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung. Einzig die tödlich verlaufende chronische GvHD (1 % vs. 9 %) kam in letztgenannter Gruppe statistisch signifikant häufiger vor als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung. Aufgrund der insgesamt geringen qualitativen Ergebnis-sicherheit hat sich die Gesamtbewertung des Abschlussberichts N05-03C nicht geändert: Es konnte bei dieser Fragestellung zu keinem der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben

Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Zu der letzten der 9 Fragestellungen lagen die meisten Studien vor. In insgesamt 6 Studien wurde die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer autologen Stammzelltransplantation verglichen. 4 dieser Studien waren bereits Bestandteil des Abschlussberichts N05-03C (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). Eine weitere wurde im Arbeitspapier GA11-01 evaluiert (BMT CTN 0102). In der Update-Recherche zu diesem Rapid Report wurde neben einem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie eine sechste Studie identifiziert (HOVON 50/54). Bei allen Studien handelte es sich um kontrollierte klinische Studien, wobei 2 die Kriterien einer sogenannten genetischen randomisierten Studie erfüllten.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich insgesamt ein uneinheitliches Bild mit einem statistisch signifikanten Ergebnis (Bruno 2007: Hazard Ratio = 0,5, 95 %-Konfidenzintervall [0,3; 0,8], p-Wert < 0,001) zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation (auto-allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation (auto-auto). In der Studie Björkstrand 2011, in der die Patienten im Kontrollarm fakultativ eine einfache oder zweifache autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war (p-Wert = 0,03). In den 4 anderen Studien (BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten gegenüber dem Arbeitspapier GA11-01 die Ableitung der Beleglage nicht: Die Studien ergaben einen Hinweis darauf, dass die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation

im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation einen Zusatznutzen im Gesamtüberleben bietet.

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt berichteten, in der auto-allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der (auto-)auto-Gruppe. In 3 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011, HOVON 50/54) wurden statistisch signifikante Nachteile für die auto-allo-RIC-Gruppe berichtet ($p < 0,001$), wobei sich dieser Nachteil in der BMT-CTN-0102-Studie nur auf einen Teil der Patienten bezog. Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten, aber nicht für die 8-Jahres-Raten berichtet. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Unverändert lässt die vorhandene Evidenz den Hinweis darauf zu, dass die allogene Stammzelltransplantation und dosisreduzierte Konditionierung (nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation eine erhöhte therapiebezogene Mortalität und damit einen Schaden nach sich zieht.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten kamen in diesem Rapid Report keine neuen Informationen hinzu, weshalb die Bewertung des Arbeitspapiers GA11-01 bestehen blieb: Die Datenlage war unzureichend und es fand sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der auto-allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannbreite von 11 bis 48 % und 23 bis 66 %. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation gewertet.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

Tabelle 36: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Vergleich	Endpunkt		Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
	Gesamt-überleben	TRM	GvHD	Sekundär-neoplasien	Infektionen	HRQoL
<i>mehrfache auto-SZT vs. einfache auto-SZT</i>	<i>keine Gesamtaussage, da Studienpool aufgrund unpublizierter Daten relevant unvollständig</i>					
<i>allo-SZT mit nicht verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie</i>	–	–	–	–	–	–
<i>allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie</i>	↘	↘	↓↓	–	↘	–
<i>allo-SZT mit MAC und nicht verwandtem Spender vs. auto-SZT</i>	–	–	–	–	–	–
<i>allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT</i>	↘	↘	↓↓	↔	↔	–
<i>allo-SZT mit verwandtem Spender vs. allo-SZT mit nicht verwandtem Spender</i>	(↔)	(↔)	(↔)	–	–	–
<i>allo-SZT mit RIC vs. medikamentöse Therapie</i>	–	–	–	–	–	–
<i>allo-SZT mit RIC vs. allo-SZT mit MAC</i>	↔	↔	↔	–	↔	–
<i>allo-SZT mit RIC vs. auto-SZT</i>	↑	↓	↓↓	–	(↔)	–
Gesamtaussage:						
↔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Intervention						
(↔):kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Intervention (Datenlage aber unzureichend)						
↓↓: Beleg für einen Schaden bezüglich der Intervention						
↑: Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der Intervention						
↓: Hinweis auf einen Schaden bezüglich der Intervention						
↘: Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit bezüglich der Intervention (Formulierung entstammt dem Abschlussbericht N05-03C; nach aktuellem Stand entspricht dies der Formulierung „Anhaltspunkt für einen Schaden bezüglich der Intervention“)						
–: Es lagen keine Daten vor.						
GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; TRM: therapiebezogene Mortalität						
<i>Anmerkung: Fragestellungen, zu denen innerhalb dieses Rapid Reports keine neuen Informationen hinzugekommen sind und deren Gesamtaussagen folglich dem Abschlussbericht N05-03C entnommen sind, sind kursiv gesetzt.</i>						

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags N05-03C ergeben. Hauptziel des Abschlussberichts N05-03C war die Bewertung des Nutzens einer Behandlungsstrategie mit Einbezug einer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

6.1 Aus den eingeschlossenen Studien resultierender Informationskörper

In der Gesamtschau aller im Abschlussbericht N05-03C, im Arbeitspapier GA11-01 und in diesem Rapid Report eingeschlossenen Studien muss konstatiert werden, dass die Informationslage bei der Indikation Multiples Myelom unverändert substantielle Defizite aufweist. Mit den 3 mittels Update-Recherche neu identifizierten Studien ist der Studienpool um eine kontrollierte Studie und 2 retrospektive Studien mit Kontrollgruppe ergänzt worden. Folglich liegen zur Fragestellung des Berichts nun 20 Studien vor. Bei der Hälfte dieser Studien handelte es sich um Untersuchungen, die in einem kontrollierten klinischen Design die entsprechende Untersuchungsfrage primär evaluierten. Bei der anderen Hälfte lag ein Studiendesign niedrigerer Evidenz vor (non-CCT).

Der Einschluss von Studien fand gemäß der Berichtsmethodik zum Abschlussbericht N05-03C statt (siehe Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts N05-03C [8]). Ebenso wie bei der Bearbeitung des Erstberichts wurde auch beim Screening für diesen Rapid Report auf Anhaltspunkte für einen dramatischen Effekt geachtet, die eine Reduzierung der Mindestanforderungen über einen retrospektiven Vergleich hinaus gerechtfertigt hätten. Publikationen, die solche Anhaltspunkte hätten liefern können, wurden nicht identifiziert.

Zur Lebensqualität lagen in den 3 neu eingeschlossenen Studien ebenso keine Informationen vor wie in den bereits bei der Erstellung des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01 identifizierten Studien. Die Bedeutung der Messung der Lebensqualität wurde bereits ausführlich im Abschlussbericht adressiert. Dass ihre Erhebung bei der Indikation Multiples Myelom möglich ist, demonstrieren aktuelle Publikationen [92,93].

6.1.1 Autologe Mehrfachtransplantation

Zur Fragestellung der mehrfachen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation fanden sich in der Update-Recherche keine neuen Studien. Zu den 3 bereits zum Zeitpunkt des Erstberichts N05-03C identifizierten Studien (DSMM-I [23,24], GMMG-HD2 [25-27], MAG95 [28,29]), die lediglich im Rahmen von Kongressbeiträgen publiziert und damit nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurden, konnten auch in der Update-Recherche keine Vollpublikationen gefunden werden. Auch diesbezügliche Anfragen des G-BA an einzelne Studienautoren blieben ohne Ergebnis. Bereits im Abschlussbericht N05-03C [8] wurde ausführlich diskutiert, dass ein relevanter Publikationsbias aufgrund des großen Anteils

unpublizierter Daten nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund dessen konnte damals kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden festgestellt werden. Diese Gesamtaussage änderte sich in diesem Rapid Report nicht.

6.1.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

Die Studienlage zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender erwies sich auch nach der durchgeführten Update-Recherche als spärlich. Allerdings konnte in diesem Rapid Report eine kleine retrospektive Studie (non-CCT; El-Cheikh 2012) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, in der eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender verglichen wurde. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden fand sich nicht. Zu 2 weiteren Studien zu derselben Fragestellung, die im Rahmen der Nachrecherche zum Abschlussbericht N05-03C identifiziert, nur als Kongressbeiträge publiziert und im Abschlussbericht N05-03C folglich lediglich diskutiert wurden [89,90], konnten in der Update-Recherche keine Vollpublikationen gefunden werden. Gleiches galt für einen mittels Update-Recherche identifizierten Studienregistereintrag (NCT01440556 [15]), dem zu entnehmen war, dass es sich um eine abgeschlossene Studie handelt, zu der noch keine Ergebnisse veröffentlicht wurden.

Zu den anderen Fragestellungen des Berichts, in denen eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender einer Vergleichstherapie gegenübergestellt werden sollte (Abschnitt 5.4⁴ und Abschnitt 5.6⁵), blieb die Suche erneut ohne Resultat. Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender für Myelompatienten bleibt damit auf Basis der derzeitigen Studienlage nicht abschließend geklärt.

6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender

Zu den beiden Fragestellungen mit allogener Stammzelltransplantation und verwandtem Spender (Abschnitt 5.5⁶ und Abschnitt 5.7⁷) konnten in der Update-Recherche keine neuen Studien identifiziert werden. Die Gesamtaussagen des Abschlussberichts zu diesen Fragestellungen änderten sich nicht.

6.1.4 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative allogene Stammzelltransplantation

Für den Vergleich einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer myeloablativen Stammzelltransplantation wurde zusätzlich zu den

⁴ allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

⁵ myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

⁶ allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

⁷ myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

3 bereits im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003) eine weitere Studie in der Update-Recherche identifiziert (Bensinger 2012). Bei dieser handelte es sich um eine retrospektive Auswertung mit zeitlich versetzten Gruppen. Es lag somit, ebenso wie bei den 3 anderen eingeschlossenen Untersuchungen, ein Studiendesign unterhalb des Evidenzniveaus einer kontrollierten klinischen Studie vor (non-CCT).

Die Effektstärken, die in der neu eingeschlossenen Bensinger-2012-Studie und der anderen größeren Studie (Crawley 2007) zu einzelnen Endpunkten wie der therapiebezogenen Mortalität und tödlichen Infektionen berichtet wurden, waren zwar groß bis sehr groß. Dennoch kommen bei Studien mit historischer Kontrollgruppe neben den Konditionierungsregimen auch andere Behandlungskomponenten als mögliche Ursache infrage, um die in diesen Endpunkten beobachteten Unterschiede erklären zu können. Insbesondere ist der Effekt einer verbesserten Infektionsprophylaxe groß [94]. Gerade anhand der Bensinger-Daten lässt sich erkennen, dass die Mortalität primär durch tödliche Pilz- und Virusinfektionen bedingt ist, sodass man davon ausgehen muss, dass der Effekt der Infektionsprophylaxe die Ergebnisse zur Mortalität mindestens zum Teil erklärt. In den beiden größeren Studien (Bensinger 2012, Crawley 2007) wurde zwar multivariat adjustiert. Aber die zentralen Unterschiede in der Behandlung wie zum Beispiel chemotherapeutische Konditionierung und Infektionsprophylaxe / -therapie konnten mit dieser Adjustierung nicht oder nur teilweise erfasst werden. Dieses Beispiel macht deutlich, dass die historisch kontrollierten Studiendesigns auch für einen Anhaltspunkt zu wenig valide sind. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen und kaum kontrollierbaren verzerrenden Einflüsse bei retrospektiven Registerauswertungen beziehungsweise bei einem Vergleich mit einer historischen Kontrolle oder einem Vergleich zeitlich versetzter Gruppen ist eine Basis für eine verlässliche Einschätzung des Stellenwerts der jeweiligen Transplantationsstrategie hier nach wie vor nicht gegeben.

6.1.5 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C wurden 7 Studien für den Vergleich einer Hybridtransplantation, bestehend aus einer autologen und gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung, mit einer autologen Stammzelltransplantation identifiziert. 3 dieser Studien waren damals lediglich als Abstractpublikationen verfügbar, weshalb ihre Daten nicht in die Nutzenbewertung einfließen konnten. Aufgrund der relevanten Menge von Patientendaten, die damals nicht zur Verfügung stand, konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Abschlussbericht N05-03C festgestellt werden. Mit der im Arbeitspapier GA11-01 nachträglich evaluierten BMT-CTN-0102-Studie, die zwischenzeitlich im Volltext publiziert wurde, änderte sich die relevante Menge verfügbarer Patientendaten, was eine Ableitung der Beleglage ermöglichte.

Zusätzlich zu den 5 bereits im Abschlussbericht N05-03C und im Arbeitspapier GA11-01 eingeschlossenen Studien (Björkstrand 2011, BMT-CTN 0102, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008) konnte in der Update-Recherche eine weitere Studie, die damals lediglich als Abstractpublikation verfügbar war, als Vollpublikation identifiziert werden (HOVON 50/54). Zudem wurde in der Zwischenzeit ein Update zur Björkstrand-2011-Studie mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer publiziert. Insgesamt standen somit für die Bewertung innerhalb dieses Rapid Reports 6 der 7 im Abschlussbericht identifizierten Studien als Vollpublikationen zur Verfügung und mit ihnen Ergebnisse für den überwiegenden Teil der untersuchten Patienten. Bei allen handelte es sich um kontrollierte klinische Studien. 2 Studien (Bruno 2007, Björkstrand 2011) erfüllten die Kriterien einer sogenannten genetischen Randomisierung. Die neu hinzugewonnenen Ergebnisse änderten die im Arbeitspapier GA11-01 abgeleitete Beleglage nicht.

6.2 Studien unklarer Relevanz

Über die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C und in der Update-Recherche mehrere Studien gefunden (siehe Abschnitt 5.1.2.2). Bei allen handelt es sich um Studien unklarer Relevanz. Ob sie in Zukunft relevante Ergebnisse liefern werden und ob diese in absehbarer Zeit zu erwarten sind, kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht gesagt werden. Zu erwähnen sind 3 Studien mit randomisiertem kontrolliertem Design (RCT): Bei der ersten Studie [13] handelt es sich laut Registereintrag um einen RCT, in dem Lenalidomid zum Einsatz kommt und eine mehrfache autologe Stammzelltransplantation mit einer einfachen autologen Stammzelltransplantation verglichen wird. Als voraussichtliches Abschlussdatum der Studie wird im Registereintrag Mai 2020 genannt. Ebenfalls derselben Fragestellung und darüber hinaus auch der Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation versus autologer Stammzelltransplantation widmet sich ein in Deutschland durchgeführter multizentrischer RCT [14]. Als voraussichtliches Abschlussdatum wird auch in dieser Studie Mai 2020 angegeben. Ein weiterer in Deutschland durchgeführter RCT [20], in dem ausschließlich die allogene mit der autologen Stammzelltransplantation verglichen wird, endet voraussichtlich im Mai 2017. Die weiteren Registereinträge scheinen für diesen Bericht von untergeordneter Bedeutung zu sein, da die Studien entweder nicht direkt einer der Berichtsfragestellungen zuzuordnen sind oder ihnen ein Studientyp zugrunde liegt, der mit einer geringen qualitativen Ergebnissicherheit verbunden ist.

6.3 Anmerkungen zu Surrogatendpunkten und kombinierten Endpunkten

Im Abschlussbericht N05-03C und im Arbeitspapier GA11-01 wurde das Therapieansprechen als Surrogatendpunkt im Ergebnisteil ergänzend zu den Ergebnissen zur Mortalität dargestellt, aber nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aufgrund der kurzen Bearbeitungszeit wurde in diesem Rapid Report auf eine ergänzende Darstellung dieses Surrogatendpunkts verzichtet.

Wie in Kapitel 4 ausführlich begründet, erfolgte für die im vorliegenden Rapid Report neu eingeschlossenen Studien eine studienspezifische Prüfung, inwieweit die kombinierten Endpunkte ereignisfreies oder progressionsfreies Überleben und ihre Komponenten patientenrelevant operationalisiert waren. In keiner Studie konnte aufgrund der Prüfung für diese Endpunkte eine Fazitrelevanz festgestellt werden. Dies führte zur ergänzenden Darstellung in Anhang D. Weiterhin wurde geprüft, ob die Berücksichtigung dieser nicht als patientenrelevant operationalisierten Endpunkte eine Auswirkung auf die grundsätzliche Aussage des Fazits hätte. Dies war für keinen der vorliegenden Vergleiche der Fall.

6.4 Risikostratifizierung, Lebensqualität, Behandlungsstrategien

Im Abschlussbericht N05-03C wurden ausführlich risikoadaptierte Herangehensweisen, die Bedeutung der Messung von Lebensqualität und neuere Therapieansätze diskutiert. Seitdem haben sich keine relevanten Änderungen ergeben, die an dieser Stelle eine explizite Erwähnung verlangten. Den 3 neu hinzugewonnenen Studien (Bensinger 2012, El-Cheikh 2012, HOVON 50/54) sowie dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie waren weder belastbare Subgruppenanalysen beziehungsweise Regressionsanalysen zu entnehmen, noch lieferten sie Daten zur Lebensqualität. Einzig Thalidomid als neuere Substanz fand in der HOVON-50/54-Studie Verwendung. Allerdings stellte es nicht die Vergleichsbehandlung gegenüber einer allogenen Stammzelltransplantation dar, sondern war Bestandteil beider Behandlungsarme. Eine Aussage zum Vergleich einer Behandlungsstrategie mit dieser neueren Substanz mit einer allogenen Stammzelltransplantation ließ sich folglich nicht treffen. Inwieweit Thalidomid oder andere neuere Substanzen die Ergebnisse von Stammzelltransplantationen und infolgedessen auch die Transplantationsraten beeinflussen, ließ sich somit – ebenso wie im Abschlussbericht N05-03C – nicht bestimmen. Generell bleiben die Bedeutung neuerer Therapieansätze und ihr Einfluss auf den Einsatz von Stammzelltransplantationen zu klären.

7 Fazit

Unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten und in diesem Rapid Report neu eingeschlossenen Studien änderte sich gegenüber den früheren Berichten für keine der 9 Fragestellungen die Ableitung der Beleglage oder das Fazit.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Hinweis: Alle gegenüber dem Abschlussbericht N05-03C und dem Arbeitspapier GA11-01 zusätzlich identifizierten Publikationen sind durch Kursivschrift gekennzeichnet.

8.1 Mehrfache autologe versus einfache autologe Stammzelltransplantation

Attal 2003

Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" (IFM94). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S58.

.Attal M, Harousseau JL, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Fruchard C et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Blood* 1999; 94(10 Suppl 1): 714a.

Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 226-230.

Attal M, Harousseau JL. Autograft and multiple myeloma: experience of the Intergroupe Francais du Myelome [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2001; 88(9): 888-892.

Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2495-2502.

Attal M, Payen C. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 1): S206.

Attal M, Payen C, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Monconduit M et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the Intergroupe Francais du Myelome. *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1): 418a.

Attal MM, Harousseau JL, Facon TT, Michaux JL, Guilhot FF, Fruchard CC. Single versus double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Inter Group Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2000; 96(Suppl 1): 557a.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P et al. Data supplement zu "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* 2010; 28(7): 1209-1214) [online]. 2009 [Zugriff: 18.05.2011]. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2010/01/19/JCO.2009.25.6081.DC1/figureDS1.pdf>.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, Harousseau J. Long-term follow-up of autotransplant (AT)-supported high-dose melphalan (hdm) for multiple myeloma (MM): update of Intergroup Francophone du Myelome (IFM), Southwest Oncology Group (SWOG), and Arkansas (ARK) Total Therapy (TT) trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 8519.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P 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* 2010; 28(7): 1209-1214.

Cavo 2007

Cavo M, Cellini C, Zamagni E, Tosi P, Cangini D, Tacchetti P. Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(11): 155a-156a.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, De Vivo A. The "Bologna 96" clinical trial of single vs. double autotransplants for previously untreated multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 100(11): 179a.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2434-2441.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S. A multicenter randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation (TX) for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 1): S54.

Soverini S, Cavo M, Cellini C, Terragna C, Zamagni E, Ruggeri D et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood* 2003; 102(5): 1588-1594.

Terragna C, Cavo M, Soverini S, Cellini C, Testoni N, De Vivo A. The translocation t(4;14) in multiple myeloma (MM): frequency and prognostic relevance in previously untreated patients receiving either single or double autotransplants. *Blood* 2003; 102(11 Pt 1): 149a.

Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S, Cavo M. Bologna '96 clinical trial of single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol J* 2000; 1(Suppl 1): 67.

8.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

Keine Studien eingeschlossen.

8.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

HOVON24

Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MHJ et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1728-1733.

Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101(6): 2144-2151.

Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG 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* 2007; 92(7): 928-935.

S9321

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-936.

Barlogie B, McCoy J, Lazarus HM, Forman S, Appelbaum F, Anderson KC et al. Long-term follow-up of previously untreated symptomatic myeloma patients treated with myeloablative therapy and sibling-matched allogeneic transplantation of the SWOG study 9321. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S223-S224.

8.4 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Keine Studien eingeschlossen.

8.5 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Alyea 2003

Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(12): 1145-1151.

Anderson 1993

Anderson KC, Andersen J, Soiffer R, Freedman AS, Rabinowe SN, Robertson MJ et al. Monoclonal antibody-purged bone-marrow transplantation therapy for multiple-myeloma. *Blood* 1993; 82(8): 2568-2576.

Arora 2005

Arora M, McGlave PB, Burns LJ, Miller JS, Barke JN, Defor TE et al. Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(12): 1133-1140.

HOVON24

Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MHJ et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1728-1733.

Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101(6): 2144-2151.

Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG 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* 2007; 92(7): 928-935.

Lokhorst 1999

Lokhorst HM, Sonneveld P, Cornelissen JJ, Joosten P, Van Marwijk KM, Meinema J et al. Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphalan (IDM) followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(4): 317-322.

Reynolds 2001

Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88(7): 2787-2793.

Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, Lilleby K, Schiffman K, Clift RA et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1447-1456.

Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, Braun T, Silver S, Ayash L et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 801-807.

S9321

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-936.

Barlogie B, McCoy J, Lazarus HM, Forman S, Appelbaum F, Anderson KC et al. Long-term follow-up of previously untreated symptomatic myeloma patients treated with myeloablative therapy and sibling-matched allogeneic transplantation of the SWOG study 9321. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S223-S224.

8.6 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

El-Cheikh 2012

El-Cheikh J, Crocchiolo R, Boher JM, Furst S, Stoppa A-M, Ladaique P et al. Comparable outcomes between unrelated and related donors after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. Eur J Haematol 2012; 88(6): 497-503.

8.7 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie

Keine Studien eingeschlossen.

8.8 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Badros 2002

Badros A, Barlogie B, Siegel E, Cottler-Fox M, Zangari M, Fassas A et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1295-1303.

Bensinger 2012

Bensinger W, Rotta M, Storer B, Chauncey T, Holmberg L, Becker P et al. Allo-SCT for multiple myeloma: a review of outcomes at a single transplant center. Bone Marrow Transplant 2012; 47(10): 1312-1317.

Crawley 2007

Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109(8): 3588-3594.

Shaw 2003

Shaw BE, Peggs K, Bird JM, Cavenagh J, Hunter A, Alejandro Madrigal J et al. The outcome of unrelated donor stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123(5): 886-895.

8.9 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Björkstrand 2011

Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 3016-3022.

Gahrton G, Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Tandem autologous(ASCT)/ allogeneic reduced intensity conditioning transplantation (RIC) with identical sibling donor versus ASCT in previously untreated multiple myeloma (MM): long term follow up of a prospective controlled trial by the EBMT. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 52.

Gahrton G, Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Long-term follow-up of upfront tandem autologous- RIC (reduced intensity conditioning) allogeneic transplantation versus autologous transplantation (NMAM2000) in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(Suppl 2): S2.

Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. Blood 2013; 121(25): 5055-5063.

BMT CTN 0102

Krishnan A, Pasquini MC, Ewell M, Stadtmauer EA, Alyea EP, Antin JH et al. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplants (AuHCT) with or without maintenance therapy (auto-auto) versus single AuHCT followed by HLA Matched Sibling Non-Myeloablative Allogeneic HCT (auto-allo) for patients with standard risk (SR) multiple myeloma (MM): results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0102 trial. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 41.

Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E 3rd et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1195-1203.

Maloney DG, Krishnan AY. Stem cell transplantation in individuals with multiple myeloma (BMT CTN 0102): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.10.2013 [Zugriff: 15.01.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075829>.

Bruno 2007

Bruno B, Ciccone G, Boccadoro M. The authors reply. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2647-2648.

Bruno B, Patriarca F, Rotta M, Maloney D, Mordini N, Casini M et al. Tandem auto-miniALLO approach for newly diagnosed multiple myeloma: an update of the Italian experience. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 2): S10.

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Double autologous transplant versus tandem autologous: non myeloablative allogeneic transplant for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(11): 46.

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(11): 1110-1120.

Bruno B, Sorasio R, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Long term results of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for the treatment of myeloma. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 54.

Bruno B, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 525.

Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117(24): 6721-6727.

Garban 2006

Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(9): 3474-3480.

Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3914-3915.

Moreau P, Garban F, Facon T, Hulin C, Attal M, Benboubker L et al. Preliminary results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by mini-allogeneic transplantation and double transplant in high-risk de novo multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(Suppl 1): S8.

Moreau P, Hulin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M et al. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006; 107(1): 397-403.

Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM9903 and IFM9904 trials comparing non myeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 1126.

HOVON 50/54

Lokhorst HM, Van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, Van Oers MH et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115(6): 1113-1120.

Lokhorst H, Sonneveld P, Van der Holt B, Kersten M, Van Oers M, Raymakers R et al. Final donor versus no donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/54 study. *Haematologica* 2010; 95(Suppl 2): 451-452.

Lokhorst HM, Van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, Van Oers M, Raymakers R et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood* 2012; 119(26): 6219-6225.

Rosinol 2008

Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106(12): 3755-3759.

Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Feasibility and efficacy of a planned second transplant ("auto" or "mini-allo") intensification in patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish PETHEMA/GEM study. *Blood* 2005; 106(11): 425.

Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Tandem autologous transplant versus reduced-intensity conditioned allogeneic transplant in chemosensitive patients with multiple myeloma not achieving complete remission or near-CR with a first autologous transplant: final results from a PHETEMA study. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 1): S63.

Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Hernandez-Garcia M, Hernandez-Ruiz B et al. Reduced intensity conditioned allogeneic transplant (Allo-RIC) versus a second autologous procedure in chemosensitive patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish Pethema/Gem study. *Haematologica* 2007; 92(6): 185-186.

Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, De la Rubia J, De Arriba F, Lahuerta JJ et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3591-3593.

9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102; Arbeitspapier zum Auftrag N05-03C [online]. 19.12.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 110). URL: https://www.iqwig.de/download/N05-03C_Arbeitspapier_%20Stammzelltransplantation_bei_Multiplem_Myelom.pdf.
2. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Ashcroft J, Yong K et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014 [online]. 2014 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: http://www.bcsguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCS_H.pdf.
3. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28(2): 269-277.
4. Kortüm M, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kröger N et al. Multiples Myelom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 09.2013 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/multiples-myelom.pdf>.
5. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi133-vi137.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma; version 1.2015 [online]. 2014 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
7. Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27(3): 711-717.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom: Abschlussbericht; Auftrag N05-03C [online]. 19.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 94). URL: https://www.iqwig.de/download/N05-03C_Abschlussbericht_Stammzelltransplantation_bei_Multiplem_Myelom.pdf.
9. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102(5): 1115-1123.
10. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: eine Standortbestimmung. Berlin: DGHO; 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Band 2). URL: http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
12. University of Tokyo Hospital, Department of Hematology and Oncology. Autologous hematopoietic stem cell transplantation followed by reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relatively young patients with multiple myeloma [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 25.09.2009 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003085&language=E>.
13. National Heart, Lung, and Blood Institute. Stem cell transplant with lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0702): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.12.2013 [Zugriff: 18.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109004>.
14. Wuerzburg University Hospital. Lenalidomide, adriamycin, dexamethasone (RAD) Versus lenalidomide, bortezomib, dexamethasone (VRD) for induction in newly diagnosed multiple myeloma followed by response-adapted consolidation and lenalidomide maintenance: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2012 [Zugriff: 18.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685814>.
15. Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors in multiple myeloma: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.07.2013 [Zugriff: 18.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440556>.
16. Maloney DG, Krishnan AY. Stem cell transplantation in individuals with multiple myeloma (BMT CTN 0102): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.10.2013 [Zugriff: 15.01.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075829>.
17. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E 3rd et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1195-1203.
18. Krishnan A, Pasquini MC, Ewell M, Stadtmauer EA, Alyea EP, Antin JH et al. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplants (AuHCT) with or without maintenance therapy (auto-auto) versus single AuHCT followed by HLA Matched Sibling Non-Myeloablative Allogeneic HCT (auto-allo) for patients with standard risk (SR) multiple myeloma (MM): results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0102 trial. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 41.

19. Austrian Forum Against Cancer. Tandem high dose melphalan versus triple intermediate dose melphalan and stem cell transplantation in induction phase and prednisolone/IFN versus IFN in maintenance therapy [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.11.2013 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00205764>.
20. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Auto-allo tandem stem cell transplantation for patients with multiple myeloma [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.05.2013 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777998>.
21. University Hospital Heidelberg. Lenalidomide and dexamethasone with or without high-dose melphalan and autologous blood stem cell transplantation followed by lenalidomide maintenance in the treatment of relapsed multiple myeloma [online]. In: ISRCTN Registry. 06.09.2010 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN16345835>.
22. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Lenalidomide (Revlimid) plus low-dose dexamethasone (Ld x 4 cycles) then stem cell collection followed by randomization to continued Ld or stem cell transplantation (SCT) plus maintenance L [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.11.2014 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807599>.
23. Knop S, Bauer K, Hebart H, Wandt H, Trumper L, Liebisch P et al. A randomized comparison of total-marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide with tandem high-dose melphalan in patients with multiple myeloma. *Blood* 2007; 110(11): 223A-224A.
24. Knop S, Einsele H. New approaches in first-line therapy: international perspective; Germany: younger patients [Präsentation] [online]. In: 1st Würzburg Myeloma Workshop: current perspectives in the treatment of multiple myeloma; new compounds, new concepts; 29.02.2008; Würzburg, Deutschland. 10.07.2008 [Zugriff: 20.07.2011]. URL: http://vortrag.onkodin.de/myelom2008/content/e54/e4466/e2568/index_ger.html.
25. Goldschmidt H. Single vs. double HDT in multiple myeloma: third analysis of the trial GMMG-HD2 [online]. In: Xth International Myeloma Workshop; 10.-14.04.2005; Sydney, Australien. [Zugriff: 07.09.2011]. URL: http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Goldschmidt_P8.pdf.
26. Goldschmidt H. Single vs. double HDT in multiple myeloma [online]. In: XIth International Myeloma Workshop; 28.07.2007; Kos, Griechenland. [Zugriff: 07.09.2011]. URL: http://myeloma.org/pdfs/Kos2007_Goldschmidt.pdf.
27. Goldschmidt H. Single vs tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S61.
28. Femand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell transplantation (ABSC) using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S59.

29. Fermand JPD, K. ; Marolleau, J. P. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: long-term results of a two by two designed randomized trial in 225 young patients with multiple myeloma (MM). *Blood* 2009; 114(22): Abstract 2320.
30. Lokhorst HM, Van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, Van Oers M, Raymakers R et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood* 2012; 119(26): 6219-6225.
31. Lokhorst HM, Van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, Van Oers MH et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115(6): 1113-1120.
32. Lokhorst H, Sonneveld P, Van der Holt B, Kersten M, Van Oers M, Raymakers R et al. Final donor versus no donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/54 study. *Haematologica* 2010; 95(Suppl 2): 451-452.
33. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(12): 1145-1151.
34. Anderson KC, Andersen J, Soiffer R, Freedman AS, Rabinowe SN, Robertson MJ et al. Monoclonal antibody-purged bone-marrow transplantation therapy for multiple-myeloma. *Blood* 1993; 82(8): 2568-2576.
35. Arora M, McGlave PB, Burns LJ, Miller JS, Barke JN, Defor TE et al. Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(12): 1133-1140.
36. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" (IFM94). *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S58.
37. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Fruchard C et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Blood* 1999; 94(10 Suppl 1): 714a.
38. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 226-230.
39. Attal M, Harousseau JL. Autograft and multiple myeloma: experience of the Intergroupe Francais du Myelome [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2001; 88(9): 888-892.
40. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2495-2502.

41. Attal M, Payen C. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Inter Groupe Francais du Myelome" (IFM). *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 1): S206.
42. Attal M, Payen C, Facon T, Michaux JL, Guilhot F, Monconduit M et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the Intergroupe Francais du Myelome. *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1): 418a.
43. Attal MM, Harousseau JL, Facon TT, Michaux JL, Guilhot FF, Fruchard CC. Single versus double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Inter Group Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2000; 96(Suppl 1): 557a.
44. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P et al. Data supplement zu "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* 2010; 28(7): 1209-1214) [online]. 2009 [Zugriff: 18.05.2011]. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2010/01/19/JCO.2009.25.6081.DC1/figureDS1.pdf>.
45. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Harousseau J. Long-term follow-up of autotransplant (AT)-supported high-dose melphalan (hdm) for multiple myeloma (MM): update of Intergroup Francophone du Myelome (IFM), Southwest Oncology Group (SWOG), and Arkansas (ARK) Total Therapy (TT) trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 8519.
46. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P 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* 2010; 28(7): 1209-1214.
47. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Cottler-Fox M, Zangari M, Fassas A et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1295-1303.
48. Bensinger W, Rotta M, Storer B, Chauncey T, Holmberg L, Becker P et al. Allo-SCT for multiple myeloma: a review of outcomes at a single transplant center. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(10): 1312-1317.
49. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 3016-3022.
50. Gahrton G, Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Tandem autologous(ASCT)/ allogeneic reduced intensity conditioning transplantation (RIC) with identical sibling donor versus ASCT in previously untreated multiple myeloma (MM): long term follow up of a prospective controlled trial by the EBMT. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 52.

51. Gahrton G, Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Long-term follow-up of upfront tandem autologous- RIC (reduced intensity conditioning) allogeneic transplantation versus autologous transplantation (NMAM2000) in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(Suppl 2): S2.
52. Gahrton G, Iacobelli S, Bjorkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013; 121(25): 5055-5063.
53. Bruno B, Ciccone G, Boccadoro M. The authors reply. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2647-2648.
54. Bruno B, Patriarca F, Rotta M, Maloney D, Mordini N, Casini M et al. Tandem auto-miniALLO approach for newly diagnosed multiple myeloma: an update of the Italian experience. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 2): S10.
55. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Double autologous transplant versus tandem autologous: non myeloablative allogeneic transplant for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(11): 46.
56. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(11): 1110-1120.
57. Bruno B, Sorasio R, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. Long term results of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for the treatment of myeloma. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 4): 54.
58. Bruno B, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 525.
59. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117(24): 6721-6727.
60. Cavo M, Cellini C, Zamagni E, Tosi P, Cangini D, Tacchetti P. Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(11): 155a-156a.
61. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, De Vivo A. The "Bologna 96" clinical trial of single vs. double autotransplants for previously untreated multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 100(11): 179a.
62. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2434-2441.

63. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S. A multicenter randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation (TX) for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 1): S54.
64. Soverini S, Cavo M, Cellini C, Terragna C, Zamagni E, Ruggeri D et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood* 2003; 102(5): 1588-1594.
65. Terragna C, Cavo M, Soverini S, Cellini C, Testoni N, De Vivo A. The translocation t(4;14) in multiple myeloma (MM): frequency and prognostic relevance in previously untreated patients receiving either single or double autotransplants. *Blood* 2003; 102(11 Pt 1): 149a.
66. Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Tura S, Cavo M. Bologna '96 clinical trial of single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol J* 2000; 1(Suppl 1): 67.
67. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109(8): 3588-3594.
68. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Boher JM, Furst S, Stoppa AM, Ladaïque P et al. Comparable outcomes between unrelated and related donors after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2012; 88(6): 497-503.
69. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(9): 3474-3480.
70. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3914-3915.
71. Moreau P, Garban F, Facon T, Hulin C, Attal M, Benboubker L et al. Preliminary results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by mini-allogeneic transplantation and double transplant in high-risk de novo multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(Suppl 1): S8.
72. Moreau P, Hulin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M et al. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006; 107(1): 397-403.

73. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C et al. Long-term follow-up results of IFM9903 and IFM9904 trials comparing non myeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 1126.
74. Sonneveld P, Van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG 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* 2007; 92(7): 928-935.
75. Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MHJ et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1728-1733.
76. Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GEG et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101(6): 2144-2151.
77. Lokhorst HM, Sonneveld P, Cornelissen JJ, Joosten P, Van Marwijk KM, Meinema J et al. Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphalan (IDM) followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(4): 317-322.
78. Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, Braun T, Silver S, Ayash L et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 801-807.
79. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88(7): 2787-2793.
80. Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, Lilleby K, Schiffman K, Clift RA et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1447-1456.
81. Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Feasibility and efficacy of a planned second transplant ("auto" or "mini-allo") intensification in patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish PETHEMA/GEM study. *Blood* 2005; 106(11): 425.
82. Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Garcia-Larana J, Hernandez-Garcia M et al. Tandem autologous transplant versus reduced-intensity conditioned allogeneic transplant in chemosensitive patients with multiple myeloma not achieving complete remission or near-CR with a first autologous transplant: final results from a PHETEMA study. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 1): S63.

83. Rosinol L, Lahuerta JJ, Sureda A, De la Rubia J, Hernandez-Garcia M, Hernandez-Ruiz B et al. Reduced intensity conditioned allogeneic transplant (Allo-RIC) versus a second autologous procedure in chemosensitive patients with multiple myeloma (MM) not achieving complete remission (CR) or near-CR with a first autologous transplant: results from a Spanish Pethema/Gem study. *Haematologica* 2007; 92(6): 185-186.
84. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, De la Rubia J, De Arriba F, Lahuerta JJ et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3591-3593.
85. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106(12): 3755-3759.
86. Shaw BE, Peggs K, Bird JM, Cavenagh J, Hunter A, Alejandro Madrigal J et al. The outcome of unrelated donor stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123(5): 886-895.
87. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 929-936.
88. Barlogie B, McCoy J, Lazarus HM, Forman S, Appelbaum F, Anderson KC et al. Long-term follow-up of previously untreated symptomatic myeloma patients treated with myeloablative therapy and sibling-matched allogeneic transplantation of the SWOG study 9321. *Hematol J* 2003; 4(Suppl 1): S223-S224.
89. Kröger N, Zabelina T, Heinzelmann M, Schilling G, Wolschke C, Lellek H et al. Related vs unrelated donors after auto-allo tandem stem cell transplantation for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 114(22): 1201.
90. Pfrepper C, Lange T, Krahl R, Al Ali HK, Ponisch W, Basara N et al. Feasibility study of unrelated versus related stem cell transplantation following autologous SCT and low dose total body irradiation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(Suppl 2): S19-S20.
91. Knop S, Liebisch P, Hebart H, Holler E, Engelhardt M, Bargou RC et al. Allogeneic stem cell transplant versus tandem high-dose melphalan for front-line treatment of deletion 13q14 myeloma: an interim analysis of the German DSMM V trial. *Blood* 2009; 114(22): 51.
92. Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study of the symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(5): 671-680.

93. Khalafallah A, McDonnell K, Dawar HU, Robertson I, Woods D. Quality of life assessment in multiple myeloma patients undergoing dose-reduced tandem autologous stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3(1): e2011057.
94. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 1): 979-995.

Anhang A– Suchstrategien**A.1 – Bibliografische Literaturrecherche****1. Embase*****Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2014 October 16

#	Searches
1	*Multiple Myeloma/
2	*Myeloma/
3	multiple myeloma*.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Stem Cell Transplantation/
6	exp Bone Marrow Transplantation/
7	autotransplantation*.ti,ab.
8	((autologous* or allogeneic* or stem cell*) adj3 transplant*).ti,ab.
9	((autologous* or allogeneic*) adj3 stem cell*).ti,ab.
10	or/5-9
11	4 and 10
12	limit 11 to yr="2011 -Current"
13	12 not MEDLINE*.cr.
14	exp Animal/ not Human/
15	13 not 14

2. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 2 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 16, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 16, 2014

#	Searches
1	Multiple Myeloma/
2	myeloma*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Stem Cell Transplantation/
5	Transplantation, Autologous/

#	Searches
6	Transplantation, Homologous/
7	autotransplantation*.ti,ab.
8	((autologous* or allogeneic* or stem cell*) adj3 transplant*).ti,ab.
9	((autologous* or allogeneic*) adj3 stem cell*).ti,ab.
10	or/4-9
11	3 and 10
12	limit 11 to yr="2011 -Current"
13	exp Animals/ not Humans/
14	12 not 13

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#7	Search myeloma*[tiab]
#8	Search autotransplantation*[tiab]
#9	Search ((autologous*[tiab] or allogeneic*[tiab] or stem cell*[tiab]) AND transplant*[tiab])
#10	Search ((autologous*[tiab] or allogeneic*[tiab]) AND stem cell*[tiab])
#11	Search (#7 AND (#8 or #9 or #10))
#12	Search (#11 AND ("2011/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))
#13	Search (#12 NOT Medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 10 of 12, Oct 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 9 of 12, Sep 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 3 of 4, July 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 3 of 4, July 2014

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
#2	myeloma*:ti,ab
#3	myeloma*
#4	#1 or #2
#5	#1 or #3
#6	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees
#9	autotransplantation*:ti,ab
#10	((autologous* or allogeneic* or stem cell*) near/3 transplant*):ti,ab
#11	((autologous* or allogeneic*) near/3 stem cell*):ti,ab
#12	autotransplantation
#13	(autologous* or allogeneic* or stem cell*) near/3 transplant*
#14	(autologous* or allogeneic*) near/3 stem cell*
#15	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
#16	#6 or #7 or #8 or #12 or #13 or #14
#17	#4 and #15 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#18	#5 and #16 Publication Year from 2011 to 2014, in Other Reviews and Technology Assessments
#19	#4 and #15 Publication Year from 2011 to 2014, in Trials

A.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie

myeloma [DISEASE] AND (stem cell transplantation OR autologous transplantation OR allogeneic transplantation OR autotransplantation OR autologous stem cell OR allogeneic stem cell) [TREATMENT]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

myeloma AND stem cell transplantation OR myeloma AND autologous transplantation OR myeloma AND allogeneic transplantation OR myeloma AND autotransplantation OR myeloma AND autologous stem cell OR myeloma AND allogeneic stem cell

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**Nicht E2 – Einschlusskriterium „Prüfintervention“ nicht erfüllt**

1. Bashir Q, Khan H, Thall PF, Liu P, Shah N, Kebriaei P et al. A randomized phase II trial of fludarabine/melphalan 100 versus fludarabine/melphalan 140 followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(10): 1453-1458.
2. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 874-885.

Nicht E3 – Einschlusskriterium „Vergleichsintervention“ nicht erfüllt

1. Nivison-Smith I, Dodds AJ, Doocey R, Ganly P, Gibson J, Ma DDF et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for multiple myeloma using reduced intensity conditioning therapy, 1998-2006: factors associated with improved survival outcome. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(9): 1727-1735.

Nicht E5 – Einschlusskriterium „Studientyp“ nicht erfüllt

1. Bashir Q, Khan H, Orłowski RZ, Amjad AI, Shah N, Parmar S et al. Predictors of prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Am J Hematol* 2012; 87(3): 272-276.
2. Bergantim R, Trigo F, Guimaraes JE. Impact of tandem autologous stem cell transplantation and response to transplant in the outcome of multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1(1): 35.
3. Byrne M, Salmasinia D, Leather H, Cogle CR, Davis A, Hsu JW et al. Tandem autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients based on response to their first transplant: a prospective phase II study. *Clin Med Insights Oncol* 2014; 8: 101-105.
4. Campbell P, Walker P, Avery S, Patil S, Curtis D, Schwarzer A et al. Safe and effective use of outpatient non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation for myeloma. *Blood Cancer J* 2014; 4: e213.
5. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S, Stoppa AM, Ladaique P, Faucher C et al. Long-term outcome after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2013; 88(5): 370-374.
6. Fernyhough LJ, Hock BD, Taylor J, Pearson J, Ganly P. Survival of myeloma patients following the introduction of thalidomide as a second-line therapy: a retrospective study at a single New Zealand centre. *Intern Med J* 2013; 43(2): 130-137.

7. Freytes CO, Vesole DH, Lerademacher J, Zhong X, Gale RP, Kyle RA et al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(3): 416-421.
8. Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, Buadi FK, Lacy MQ et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: a potential renaissance in the era of novel therapies? *Blood* 2014; 20(8): 1078-1079.
9. Gonsalves WI, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK et al. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(4): 568-573.
10. Kang SH, Hwang HS, Park HS, Sun IO, Choi SR, Chung BH et al. Changes in renal function after different tandem hematopoietic stem-cell transplantation approaches in patients with multiple myeloma. *J Korean Med Sci* 2011; 26(10): 1310-1315.
11. Karlin L, Arnulf B, Chevret S, Ades L, Robin M, De Latour RP et al. Tandem autologous non-myeloablative allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma relapsing after a first high dose therapy. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(2): 250-256.
12. Kim JH, Goulston C, Sanders S, Lampas M, Zangari M, Tricot G et al. Cytomegalovirus reactivation following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel chemotherapeutics and tandem transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(11): 1753-1758.
13. Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, Shimizu K et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia: an Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol* 2014; 89(7): 751-756.
14. Kumar S, Zhang MJ, Li P, Dispenzieri A, Milone GA, Lonial S et al. Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood* 2011; 118(7): 1979-1988.
15. Ladicka M, Ballova V, Drgona L, Vranovsky A, Lakota J. Tandem autologous stem cell transplantation in multiple myeloma after high-dose chemotherapy with two separate collections: single institution experience. *Neoplasma* 2012; 59(5): 551-558.
16. Lemieux E, Hulin C, Caillot D, Tardy S, Dorvaux V, Michel J et al. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(3): 445-449.
17. Michallet M, Sobh M, El-Cheikh J, Morisset S, Sirvent A, Reman O et al. Evolving strategies with immunomodulating drugs and tandem autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first line high risk multiple myeloma patients. *Exp Hematol* 2013; 41(12): 1008-1015.
18. Minnema MC, Van Dorp S, Van de Donk NWCJ, Schouten F, Kersten MJ, Coenen JLLM et al. Prognostic factors and outcome in relapsed multiple myeloma after nonmyeloablative allo-SCT: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(2): 244-249.

19. Nishihori T, Ochoa-Bayona JL, Kim J, Pidala J, Shain K, Baz R et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for consolidation of VGPR or CR for newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(9): 1179-1184.
20. Passera R, Pollichieni S, Brunello L, Patriarca F, Bonifazi F, Montefusco V et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donors in multiple myeloma: study from the Italian Bone Marrow Donor Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(6): 940-948.
21. Patriarca F, Einsele H, Spina F, Bruno B, Isola M, Nozzoli C et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(4): 617-626.
22. Pingali SR, Haddad RY, Saad A. Current concepts of clinical management of multiple myeloma. *Dis Mon* 2012; 58(4): 195-207.
23. Radocha J, Maisnar V, Zavrelova A, Cermanova M, Lanska M, Kmonicek M et al. Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2013; 56(1): 9-13.
24. Sahebi F, Shen Y, Thomas SH, Rincon A, Murata-Collins J, Palmer J et al. Late relapses following reduced intensity allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma: a long-term follow-up study. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 199-206.
25. Wirk B, Byrne M, Dai Y, Moreb JS. Outcomes of salvage autologous versus allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed multiple myeloma after initial autologous hematopoietic cell transplantation. *J Clin Med Res* 2013; 5(3): 174-184.
26. Yhim HY, Kim K, Kim JS, Kang HJ, Kim JA, Min CK et al. Matched-pair analysis to compare the outcomes of a second salvage auto-SCT to systemic chemotherapy alone in patients with multiple myeloma who relapsed after front-line auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 425-432.

A2 – keine Vollpublikation verfügbar

1. Crocchiolo R, Calmels B, Furst S, Lemarie C, El Cheikh J, Castagna L et al. Impact of prior autologous mobilization status on engraftment and outcome after allogeneic stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(Suppl 1): S123-S124.

A3 – Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom < 80 % (wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde)

1. Busemann C, Neumann T, Schulze M, Klenner A, Thiele T, Greinacher A et al. Low-dose alemtuzumab vs. standard policy for prevention of graft-versus-host disease in unrelated and related allogeneic stem cell transplantation: a matched pair analysis. *Ann Hematol* 2013; 92(7): 945-952.

2. Ho VT, Kim HT, Aldridge J, Liney D, Kao G, Armand P et al. Use of matched unrelated donors compared with matched related donors is associated with lower relapse and superior progression-free survival after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(8): 1196-1204.

3. Vigouroux S, Tabrizi R, Melot C, Coiffard J, Lafarge X, Marit G et al. Comparable outcome after related or unrelated allogeneic stem cell transplant following reduced conditioning with fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(1): 162-165.

Anhang C – Liste der gesichteten Übersichtsarbeiten

1. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(4): 562-567.
2. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013; 163(5): 565-572.
3. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154(1): 32-75.
4. Blanes M, De la Rubia J. Role of autologous bone marrow transplant in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(6): 733-741.
5. Castelli R, Orofino N, Losurdo A, Gualtierotti R, Cugno M. Choosing treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14(2): 199-215.
6. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(23): 6063-6073.
7. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Allogeneic stem cell transplantation and targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(Suppl 2): S330-S348.
8. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99(2): 232-242.
9. Fenk R, Strapatsas T, Haas R, Kobbe G. Multiples Myelom: Prognose, Therapie und neue Entwicklungen. *Kliniker* 2013; 42(8): 344-348.
10. Gahrton G, Krishnan A. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(1): 79-90.
11. Geng CY, Chen WM. Advances on the hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma [Chinesisch]. *Journal of Leukemia and Lymphoma* 2012; 21(8): 500-503.
12. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2014; 124(6): 882-890.
13. Giralt S, Koehne G. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: what place, if any? *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8(4): 284-290.
14. Goldschmidt H, Nitschmann S. Neue Therapiestrategien beim multiplen Myelom. *Internist* 2013; 54(7): 892-896.

15. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Onkologe* 2014; 20(3): 250-256.
16. He Y, Wheatley K, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD004023.
17. Hsu DC, Wilkenfeld P, Joshua DE. Multiples Myelom. *Praxis* 2012; 101(13): 857-861.
18. Kapoor P, Rajkumar SV. Update on risk stratification and treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Int J Hematol* 2011; 94(4): 310-320.
19. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 2.
20. Koehne G, Giralt S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: curative but not the standard of care. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(6): 720-726.
21. Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B. Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. *Acta Haematol* 2011; 125(1-2): 8-22.
22. Kumar S. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma in transplant-eligible patients. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6(2): 104-112.
23. Liu N, Chen WM. Role of stem cell transplantation in multiple myeloma in the era of novel agents [Chinesisch]. *Journal of Leukemia and Lymphoma* 2013; 22(6): 343-347.
24. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist* 2014; 19(8): 829-844.
25. Mactier CE, Islam S. Haematopoietic stem cell transplantation as first-line treatment in myeloma: a global perspective of current concepts and future possibilities. *Oncol Rev* 2012; 6(2): 109-121.
26. Mei M, Somlo G. The role of transplant in multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(8): 1131-1138.
27. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(14): 1898-1906.
28. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi133-vi137.
29. Moreau P, Touzeau C. Initial treatment of transplant candidates with multiple myeloma. *Semin Oncol* 2013; 40(5): 585-591.

30. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, Bohlius J, Engert A, Schnell R. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD004626.
31. Nishihori T, Alsina M. Advances in the autologous and allogeneic transplantation strategies for multiple myeloma. *Cancer Control* 2011; 18(4): 258-267.
32. Parrish C, Kallmeyer C, Cook G. Clinical utility of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel agents. *Eur Oncol Haematol* 2012; 8(4): 254-260.
33. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(3): 226-235.
34. Rasche L, Knop S. Multiple myeloma-current status and future directions. *Expert Opin Orphan Drugs* 2013; 1(10): 793-804.
35. Resche-Rigon M, Pirracchio R, Robin M, De Latour RP, Sibon D, Ades L et al. Estimating the treatment effect from non-randomized studies: the example of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in hematological diseases. *BMC Blood Disorders* 2012; 12: 10.
36. Rosenbaum C, Jasielc J, Laubach J, Paba Prada C, Richardson P, Jakubowiak AJ. Evolving strategies in the initial treatment of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2013; 40(5): 592-601.
37. Rosinol L, Kumar S, Moreau P, Cavo M. Initial treatment of transplant-eligible patients in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(1): 43-53.
38. Salit RB, Bishop MR. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: a concise review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(3): 247-252.
39. Schmidt-Wolf IG, Straka C, Scheid C, Einsele H, Goldschmidt H, Engelhardt M. Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(41): 2091-2095.
40. Servais S, Baron F, Beguin Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after reduced intensity conditioning. *Transfus Apheresis Sci* 2011; 44(2): 205-210.
41. Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ* 2013; 346: f3863.
42. Stevenson JD, Wall C, Patel A, Lim J. Multiple myeloma: a review. *Orthop Trauma* 2014; 28(3): 187-193.
43. Suzuki K. Current therapeutic strategy for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(2): 116-124.
44. Tan Y, Xu SN, Li X, Chen JP. Non-myeloablative stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma after first autologous stem cell transplantation: a systematic review [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 14(3): 306-311.

45. Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, Einsele H et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(4): 266-283.
46. Watanabe R, Tokuhira M, Kizaki M. Current approaches for the treatment of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2013; 97(3): 333-344.
47. Yaqub S, Ballester G, Ballester O. Frontline therapy for multiple myeloma: a concise review of the evidence based on randomized clinical trials. *Cancer Invest* 2013; 31(8): 529-537.

Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben

Progressionsfreies Überleben (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender)

Studie	Operationalisierung des Endpunktes	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	Statistischer Signifikanztest	Überlebensraten nach Jahren RD / UD, % [95 %-KI]	
		RD / UD	p-Wert	2 Jahre	
El-Cheikh 2012	PFS: Überleben ohne Anzeichen für ein Rezidiv oder Progression	–	0,399 ^a	53 ^b [28; 78] / 36 ^b [10; 62]	
a: keine Angaben zum verwendeten Testverfahren b: Kaplan-Meier-Schätzung –: nicht genannt KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender					

Progressionsfreies Überleben (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzellstransplantation mit myeloablativer Konditionierung)

Studie	Operationalisierung des Endpunktes	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	Hazard Ratio; statistischer Signifikanztest	Überlebensraten nach Jahren I / K, % (p-Wert)	
		I / K [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert	10 Jahre	15 Jahre
Bensinger 2012	PFS nach IMWG-Kriterien [10]	20 / 2	0,55 ^a [0,4; 0,8], < 0,001 ^b	16 ^c / –	– / 8 ^c
a: Cox-Regression, adjustiert für Patienten- und Spenderfaktoren b: verwendetes Testverfahren im Rahmen des Cox-Modells nicht spezifiziert c: Kaplan-Meier-Schätzung –: nicht genannt I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); IMWG: International Myeloma Working Group; K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben <i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus einer Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.					

Progressionsfreies Überleben (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)

Studie	Operationalisierung des Endpunktes	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) I / K	Log-Rank-Test p-Wert	Cox-Modell HR [95 %-KI], p-Wert	Überlebensraten nach Jahren		
					I / K, %		
					5 Jahre	6 Jahre	8 Jahre
Björkstrand 2011	PFS: – Progression nach EBMT-Kriterien [9]	29 ^a / 24 ^a	–	–	33 ^a / 18 ^a p-Wert = 0,003 ^b		22 ^a / 12 ^a p-Wert = 0,027 ^b
HOVON 50/54	PFS: Zeit von auto-SZT bis Progression, Rezidiv oder Tod	30 / 28	0,19 ^c	0,82 [0,62; 1,09], 0,17 ^d		28 / 22	
<p>a: geschätzt aus Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 5 bzw. 8 Jahre; gemäß Studien-Update (Gahrton 2013)</p> <p>b: Chi²-Test auf Gleichheit der Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 5 bzw. 8 Jahre</p> <p>c: nach Behandlungsarm stratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>d: Log-Likelihood-Ratio-Test, adjustiert für Behandlungsarm</p> <p>–: nicht genannt</p> <p>auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; HR: Hazard Ratio; I: Prüfintervention = auto-allo-RIC (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle = auto(-auto) ([zweifache] autologe Stammzelltransplantation [mit anschließender Erhaltungstherapie]);</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben</p> <p>Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.</p>							

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bergerhoff, Karla ⁸	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Metzendorf, Maria-Inti ⁸	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Richter, Bernd ⁸	nein	nein	nein	nein	nein	nein

⁸ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁹, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁹, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.