

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender

Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister

Hauptstadtbüro der DGHO • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen –
IQWiG
Stellungnahme zum Abschlussbericht N05-03C
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Hauptstadtbüro der DGHO
Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

14. Dezember 2011

**Stellungnahme zum
Abschlussbericht des IQWiG
,Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom‘
N05-03C**

Das IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat am 19. September 2011 einen Bericht zur ‚Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom‘ (Bericht 94) vorgelegt. Den Auftrag hatte der Gemeinsame Bundesausschuss am 5. März 2005 erteilt. An der Erstellung des Abschlussberichtes waren externe Sachverständige und ≥ 9 Mitarbeiter des IQWiG beteiligt. Der externe Fachreviewer war nicht in die Erstellung des Abschlussberichtes eingebunden.

Im Folgenden werden die Schlussfolgerungen des Berichtes in die aktuellen Empfehlungen der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom eingeordnet. Diese Empfehlungen sind im Leitlinien-Portal  publiziert.

1. Erstlinientherapie – autologe Stammzelltransplantation

Zusammenfassung des Wissensstands

Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den vergangenen 20 Jahren gewandelt: Die Ansprechraten auf die medikamentöse Tumorthherapie sind gestiegen, ossäre Komplikationen sind reduziert und die Überlebenszeit ist verlängert. Den entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Prognose haben die Intensivierung der Chemotherapie, die Stammzelltransplantation und neue Medikamente geleistet. Der Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wurde in den 90er Jahren etabliert. In den letzten 10 Jahren konnten die Ansprechraten der Induktionstherapie durch den Einsatz neuer Medikamente wie Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid weiter gesteigert werden. Für die jeweils einzelnen Maßnahmen wurde in randomisierten multizentrischen Studien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit gezeigt.

Die aktuellen Fragen in der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom beschäftigen sich vor allem mit der optimalen Induktionstherapie unter Berücksichtigung klinischer und genetischer Risikofaktoren, der Rolle der autologen Stammzelltransplantation im Kontext höherer Remissionsraten, der Erhaltungstherapie und der Definition eines Patientenkollektivs mit kurativem Therapiepotenzial.

Die Stadiendefinition des Multiplen Myeloms wurde 2005 von der früher gebräuchlichen Klassifikation nach Durie und Salmon (1975) auf das International Staging System (ISS) umgestellt.

Empfehlungen der Fachgesellschaft

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom wird heute Risiko-adaptiert („personalisiert“) durchgeführt. Sie differenziert nach Symptomatik, Stadium der Erkrankung, Alter und Allgemeinzustand. In der Erstlinientherapie wird die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen.

IQWiG Bericht

Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlenen autologen Stammzelltransplantation (im Vergleich zu Nicht-Transplantationsstrategien) war nicht Gegenstand des Berichts. (Fazit, Seite IX).

Fazit

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom.

2. Erstlinientherapie – einfache oder mehrfache autologe Stammzelltransplantation

Stand des Wissens

Basierend auf den positiven Ergebnissen der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wurde das Konzept einer konsekutiven zweiten Hochdosistherapie, erneut mit autologer Stammzelltransplantation, entwickelt. Diese sogenannte Tandemtransplantation steigert in den randomisierten klinischen Studien die Qualität der Remissionen und führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist in den Studien nicht einheitlich. Retrospektive Analysen der Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer sehr guten partiellen oder einer kompletten Remission nach der ersten Transplantation nicht von einer zweiten Transplantation profitieren, während bei den Patienten mit einer höheren verbleibenden Tumorlast durch die Tandemtransplantation eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht wird.

Empfehlungen der Fachgesellschaft

Die Fachgesellschaft empfiehlt ein individualisiertes und Risiko-adaptiertes Vorgehen. Die zweite Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird bei Patienten empfohlen, die nach der ersten Transplantation keine komplette oder sehr gute partielle Remission erreichen.

IQWiG Bericht

Dem IQWiG Bericht liegt eine Auswertung randomisierter, multizentrischer Studien zugrunde. Im IQWiG Bericht wird festgestellt, dass für den überwiegenden Teil der relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vorlagen und dass ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann (Fazit Seite VI). Ein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen kann aufgrund dessen nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung

Die dem IQWiG Abschlussbericht zugrundeliegende Fragestellung von 2005 entspricht nicht dem aktuellen Wissens- und Diskussionsstand. Grundlage der Bewertung des IQWiG Berichtes waren die vor allem in den 90er Jahren durchgeführten randomisierten, multizentrischen Studien. Diese schlossen alle Patienten eines bestimmten Stadiums in der damals gültigen Klassifikation des Multiplen Myeloms ein.

Nach Meinung der Fachgesellschaft ist eine abschließende Bewertung der Tandemtransplantation beim jetzigen Stand des Wissens nicht möglich. In den randomisierten Studien wurden durchgehend eine signifikante Verbesserung der Remissionsqualität und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt. Dies rechtfertigt die Indikation zur Tandemtransplantation. Die Empfehlung der Fachgesellschaft zur Beschränkung der Tandemtransplantation auf Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko ist ein Ansatz zur Risiko-adaptierten Indikation. Nach Publikation der ausstehenden Daten randomisierter Studien, einschl. der multizentrischen deutschen Studien, werden diese Empfehlungen ggf. angepasst werden müssen.

3. Allogene Stammzelltransplantation

Stand des Wissens

Die allogene Stammzelltransplantation ist die einzige kurative Therapieoption bei Patienten mit Multiplem Myelom. Die Rate langfristig rezidivfrei lebender Patienten liegt zwischen 20 und 40 %. Diese Rate schwankt in Abhängigkeit von den individuellen Risikofaktoren. Neben der konditionierenden Chemo- und / oder Strahlentherapie zur Reduktion der Tumormasse spielt langfristig der Graft versus Myelom – Effekt eine entscheidende Rolle. Gegen diese Heilungschance sind die Therapie-assoziierte Morbidität und Mortalität sowie die Chancen eines langen progressionsfreien Überlebens nach konventioneller Therapie abzuwägen.

Die Überlebenskurven aus Phase III und größeren Phase II Studien mit langer Nachbeobachtungsdauer zeigen in den ersten zwei Jahren nach der allogenen Stammzelltransplantation eine erhöhte Rate von Ereignissen, verglichen mit konventioneller Therapie. Nach drei bis fünf Jahren ist die Prognose der allogenen transplantierten Patienten besser, vor allem aufgrund der niedrigen Rezidivraten.

Nach den aktuellen Daten der randomisierten deutschen DSMM V – Studie ist die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei jüngeren Patienten mit Hochrisikokonstellation (17p-Deletion, p53-Mutation, Plasmazell-Leukämie, extramedulläre Manifestation, hohe LDH) einer konventionellen Therapie überlegen.

Empfehlungen der Fachgesellschaft

Die Fachgesellschaft empfiehlt auch für die allogene Stammzelltransplantation ein Risikoadaptiertes Vorgehen. Indikation für die allogene Stammzelltransplantation ist ein Frührezidiv nach autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten. Patienten mit besonders hohem Risiko für Therapieresistenz werden über die Möglichkeiten einer allogenen Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie informiert. Weitere Voraussetzung ist das Fehlen einer transplantationsrelevanten Komorbidität. Damit werden Patienten ausgewählt, die eine Myelom-bedingte schlechte Lebenserwartung haben, gleichzeitig kein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Komorbidität haben.

Die Intensität der Konditionierung (intensiv oder Dosis-reduziert) und die Quelle des Transplantats (Familien- oder Fremdspender) wird von der Fachgesellschaft aufgrund der z. Zt. offenen Datenlage nicht festgelegt.

IQWiG Bericht (Fazit Seite X)

Der IQWiG Bericht stellt ausführlich den Konflikt zwischen der allogenen Stammzelltransplantation als einziger potenziell kurativer Therapieoption versus einer palliativ intendierten Krankheitskontrolle dar. Er nimmt den Entscheidungskonflikt auf Seiten der Patienten wahr und thematisiert die Bedeutung der individuellen Risikobereitschaft seitens der Betroffenen.

Der IQWiG Bericht bewertet die verschiedenen Transplantationsmodalitäten auf der Basis der in der Erstlinientherapie durchgeführten multizentrischen Studien. Im Fazit findet der IQWiG Bericht für die allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung und verwandten Spendern Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und unerwünschter Ereignisse. Daraus folgert der Bericht, dass ein

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

Zusammenfassung

Die Beratung über die Option der allogenen Stammzelltransplantation gehört zu den schwierigsten Aufgaben in der Betreuung der jüngeren Patienten mit Multiplem Myelom. Da sie die einzige kurative Option darstellt, kann sie geeigneten Patienten nicht vorenthalten werden (Urteil des Bundesverfassungsgerichtes von 2005, 1BvR 347-98).

Die Reduktion einer Auswertung von Studiendaten auf einen einzigen, alles umfassenden Endpunkt wird der Komplexität der Fragestellung nicht gerecht. Individuelle Faktoren wie Rezidivrisiko, Komorbidität, Risikobereitschaft des Patienten und seine Lebensplanung bestimmen die Entscheidung.

Die Fachgesellschaft empfiehlt, die Indikation für die allogene Stammzelltransplantation auf die Zweitlinientherapie bei jüngeren Hochrisikopatienten ohne signifikante Komorbidität zu beschränken. Diese Patientengruppe wird im IQWiG Bericht nicht differenziert. Die Empfehlung der Fachgesellschaft entspricht internationalen Konsensus-Empfehlungen.

Aktuell steht die Auswertung mehrerer großer multizentrischer Studien zum Einsatz einer dosisreduzierten Konditionierung an. Bei Reduktion der Therapie-assoziierten Mortalität ohne Verlust des kurativen Anspruchs erweitert sich die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation auf definierte Risikogruppen in der Erstlinientherapie.

Der Vorschlag einer ausschließlichen Durchführung allogener Stammzelltransplantation im Rahmen klinischer Studien entspricht nicht dem Stand des Wissens und missachtet die Autonomie des Patienten.

Mit freundlichen Grüßen



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister