



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-070-z Idecabtagen Vicleucel

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Idcabtagen Vicleucel

[zur Behandlung des refraktär-rezidierten Multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation¹

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Ciltacabtagen Autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 5. Oktober 2023
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024

¹ Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“, des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM) bzw. des § 137c SGB V.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Idecabtagen Vicleucel [zur Behandlung des refraktär-rezidierten Multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff
ATC-Code
Handelsname

Anwendungsgebiet
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Idecabtagen
vicleucel
L01XL07
Abecma

Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Chemotherapien

Carmustin
L01AD01
Carmubris

Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:

- Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison

Cyclophosphamid
L01AA01
Endoxan

Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:

Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Melphalan L01AA03 Alkeran	Multiples Myelom
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XG01 Velcade	Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XG02 Kyprolis	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Daratumumab L01FC01 Darzalex</p>	<p>Daratumumab ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. • Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten • in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
<p>Elotuzumab L01FX08 Empliciti</p>	<p>Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben</p>
<p>Elranatamab n.a Elrexio</p>	<p>ELREXFIO wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>
<p>Isatuximab L01FC02 Sarclisa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben
<p>Ixazomib L01XG03 Ninlaro</p>	<p>NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid</p>	<p>Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Panobinostat L01XH03 Farydak</p>	<p>Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p>
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. • Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
<p>Selinexor L01XX66 Nexpovio</p>	<p>Nexpovio ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. • in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist
<p>Teclistamab L01FX24 Tecvayli</p>	<p>Tecvayli ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und Anti-CD38 Antikörpers, und unter der letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>
<p>Talquetamab n.a. Talvey</p>	<p>Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38- Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 Dexa-CT	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom Palliativtherapie maligner Erkrankungen

CAR-T-Zelltherapien

Ciltacabtagen-Autoleucel L01XL05 Carvykti	CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Idecabtagen vicleucel L01XL07 Abecma	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-070-z (Idecabtagen Vicleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen	25
Anhang	27

Abkürzungsverzeichnis

AHS	Alberta Health Service
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete response
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECRI	Emergency Care Research Institute
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom/Multiple myeloma
MR	Minor response
MRD	Minimal residual disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OR	Odds Ratio

ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PI	Protease Inhibitors
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
RRMM	Relapsed/refractory multiple myeloma
s.c.	Subkutan
sCR/CR	Stringent complete response
SCT	Stem Cell Transplantation
SD	Stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematische Reviews/Systematic Reviews
TRAE	Treatment-related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VGPR	Very Good Partial Response
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiplenes Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 675 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von NCCN von November 2023 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es liegen keine relevanten Cochrane Reviews vor.

3.2 Systematische Reviews

Chen H et al., 2023 [1].

Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis.

Fragestellung

the aim to identify treatments that could be more effective than others in RRMM.

Methodik

Population:

- patients with RRMM

Intervention/Komparator:

- enalidomide, pomalidomide, carfilzomib, ixazomib, vorinostat, panobinostat, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, selinexor and venetoclax

Endpunkte:

- treatment response rate, which was defined as overall ORR. The ORR comprised partial, very good partial, complete, and stringent complete responses in accordance with the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, Embase, and Web of Science for identifying eligible clinical trials from inception date to 15 June 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs: Among 22 RCTs, there were 13 kinds of therapeutic regimens according to the use of novel drugs: (1) dexamethasone (Dex), (2) bortezomib (Bor): bortezomib ± dexamethasone, (3) lenalidomide (Len): lenalidomide + dexamethasone, (4) pomalidomide (Pom): pomalidomide + dexamethasone, pomalidomide + bortezomib + dexamethasone, (5) carfilzomib (Car): carfilzomib + dexamethasone, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, (6) ixazomib (Ixa): ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, (7) vorinostat (Vorino): vorinostat + bortezomib, (8) panobinostat (Pano): panobinostat + bortezomib + dexamethasone, (9) elotuzumab (Elo): elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone, elotuzumab + pomalidomide + dexamethasone, elotuzumab + bortezomib + dexamethasone, (10) daratumumab (Dara): daratumumab + bortezomib + dexamethasone, daratumumab + carfilzomib + dexamethasone, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, daratumumab + pomalidomide +

dexamethasone, (11) isatuximab (Isa): isatuximab+ carfilzomib + dexamethasone, isatuximab + pomalidomide + dexamethasone, (12) selinexor (Sel): selinexor + bortezomib + dexamethasone, (13) venetoclax (Ven): venetoclax + bortezomib + dexamethasone

Charakteristika der Population/Studien:

- The median age ranged from 61 to 69 years, and patients received one to eleven prior lines of treatments.

Qualität der Studien:

- The quality of all studies was high

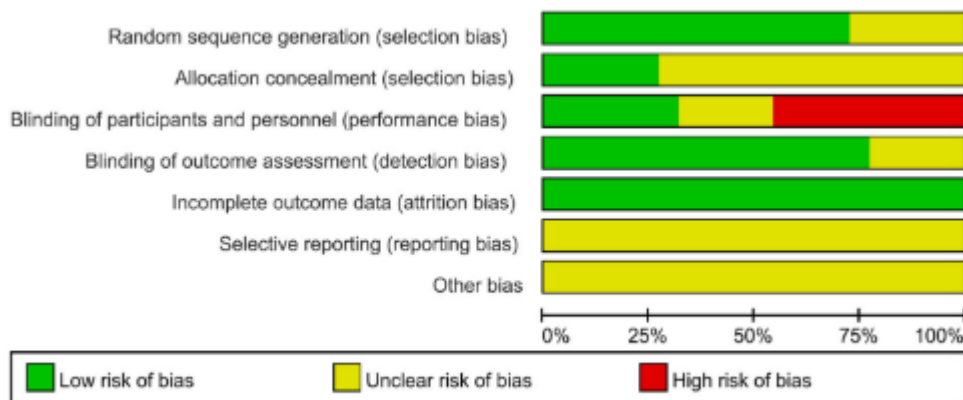


Figure 2. Risk of bias summary.

Studienergebnisse:

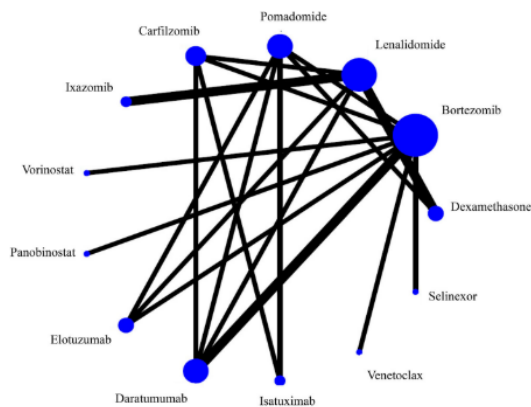


Figure 3. Network plot for overall response rate between different regimens.

- 22 studies, yielding 79 pairwise comparisons, 20 of which were statistically significant: Compared with Dex, Bor (OR: 0.22, 95%CI: 0.09– 0.56), len (OR: 0.22, 95%CI: 0.11–0.44), Pom (OR: 0.15, 95%CI: 0.07–0.23), Car (OR: 0.09, 95%CI: 0.04–0.23), Ixa (OR: 0.12, 95%CI: 0.04–0.34), Vorino (OR: 0.12, 95% CI: 0.03–0.47), Pano (OR: 0.17, 95%CI: 0.04–0.69), Elo (OR: 0.11, 95%CI: 0.04–0.27), Dara (OR: 0.06, 95%CI: 0.03–0.16), Isa (OR: 0.06, 95%CI: 0.02–0.19), Sel (OR: 0.11, 95%CI: 0.03–0.47), and Ven (OR: 0.11, 95%CI: 0.02–0.45) all had higher ORRs. Car (OR: 0.41, 95%CI: 0.21–0.82), Dara (OR: 0.29, 95%CI: 0.16–0.53), and Isa (OR: 0.27, 95%CI: 0.10–0.72) had better ORRs than Bor. Dara (OR: 0.29, 95%CI: 0.14–0.59), Isa (OR: 0.27, 95%CI: 0.10–0.76), and Car (OR: 0.41, 95%CI: 0.20– 0.86) had better ORRs than Len. Dara (OR: 0.43, 95% CI: 0.22–0.85), and isa (OR: 0.40, 95%CI: 0.17–0.96) had better ORRs than Pom.

- The ORRs of the 13 kinds of treatments were ranked from best to worst as follows: Dara (86.6%), Isa (85.9%), Car (68.7%), Elo (61.7%), Ven (61.3%), Sel (56.3%), Ixa (55.6%), Vorino (54.5%), Pom (40.8%), Pano (37.1%), Len (21.4%), Bor (20.1%), and Dex (0.1%).

Fazit der Autoren

Our network meta-analysis performed a complete review of the ORRs of all current available novel-drugs based regimens for RRMM. By using the clinical data all from randomized controlled studies, daratumumab- and isatuximab-based treatments were identified to be the best treatments receiving better response quality.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Minakata D et al., 2023 [7].

Huang ZY et al., 2023 [2].

Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to evaluate the clinical outcomes of daratumumab in patients with RRMM and provide a theoretical foundation for the treatment of these patients.

Methodik

Population:

- RRMM

Intervention:

- daratumumab-containing regimens

Komparator:

- non-daratumumab-containing regimens

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS), or minimal residual disease (MRD) negativity rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases up to December 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- of 5 randomized controlled trials comprising 2003 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Main characteristics of the five selected studies in this meta-analysis.

Study, year	Study design	Registration number	Number of patients	Prior lines of therapy	Regimens	Median age, years	Dose of daratumumab, mg
Bahlis et al 2020	RCT	NCT02076009	286:283	≥1	DRd vs Rd	65	16
Dimopoulos et al 2020	RCT	NCT03158688	312:154	≥1	KdD vs Kd	64/64.5	8/16
Dimopoulos et al 2021	RCT	NCT03180736	151:153	≥1	DPd vs Pd	67/68	16
Lu et al 2021	RCT	NCT03234972	141:70	≥1	DVd vs Vd	61	16
Mateos et al 2020	RCT	NCT02136134	251:247	≥1	DVd vs Vd	64	16

DRd = daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, DPd = daratumumab + pomalidomide + dexamethasone, DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone, Kd = carfilzomib + dexamethasone, KdD = carfilzomib + dexamethasone + daratumumab, Pd = pomalidomide + dexamethasone, RCT = randomized clinical trial, Rd = lenalidomide + dexamethasone, Vd = bortezomib + dexamethasone.

Qualität der Studien:

- All 5 studies used random grouping, although 2 did not provide details about the random grouping method and 2 did not describe the allocation hiding method, which may have introduced selective bias. None of the 5 randomized controlled trials used blinding, which could have introduced implementation and measurement bias. Despite these limitations, the research results were considered accurate, reliable, and complete, and no other potential sources of bias were identified upon careful review of the literature.

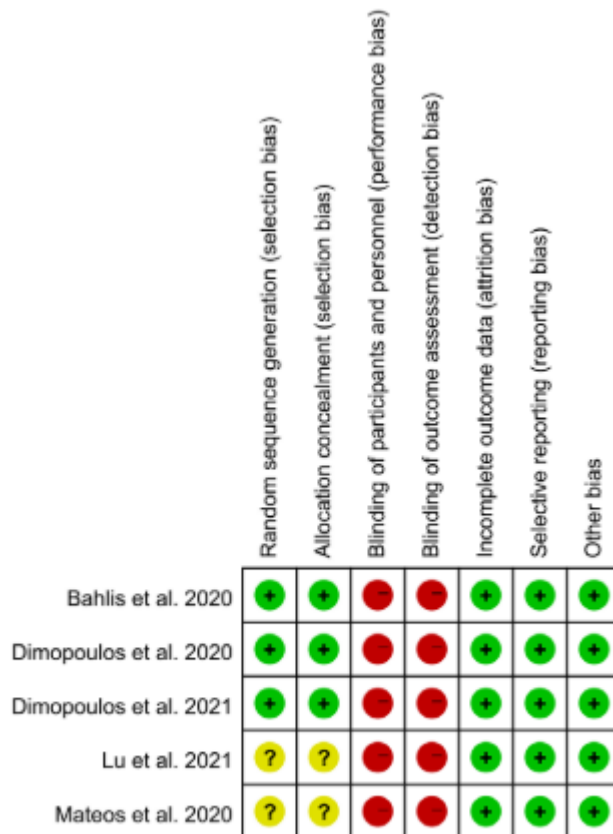


Figure 2. Summary of the risk of bias in the included studies.

Studienergebnisse:

- The results showed that daratumumab-based regimens significantly improved progression-free survival compared to control regimens (hazard ratio = 0.44, 95% CI 0.32–0.60, $P < .00001$).
- Additionally, daratumumab-based regimens significantly improved overall response rate compared to control regimens (RR = 1.25, 95% CI 1.16–1.36, $P < .00001$).

- The rate of minimal residual disease was also significantly higher in the daratumumab-based regimens (RR = 6.10, 95% CI 4.09–9.11, $P < .00001$).
- There was an increased risk of pneumonia, upper respiratory tract infections, and diarrhea in the daratumumab-based regimens.

Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis provides evidence that daratumumab-containing regimens are effective in improving the ORR, CR, and PFS in patients with RRMM. However, the increased risk of adverse events associated with daratumumab therapy should not be overlooked and requires careful consideration and management. Moreover, when choosing treatment regimens for RRMM, the head-to-head results of daratumumab compared to other drugs should be taken into account. Further studies are still needed to determine the optimal use of daratumumab in RRMM treatment and to assess its long-term safety and efficacy.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Kiss, S. et al., 2021 [3].

Noori M et al., 2023 [9].

Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

evaluate the efficacy and safety of Elotuzumab, an immunostimulatory monoclonal antibody, in combination with concomitant treatment regimens for multiple myeloma (MM) patients.

Methodik

Population:

- participants were diagnosed with relapsed/refractory multiple myeloma

Intervention/Komparator:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments were given to the experimental group, and concomitant treatments alone had been assigned to the control group

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), stringent complete response (sCR)/CR, very good partial response (VGPR), partial response (PR), minor response (MR), stable disease (SD), and progressive disease (PD), as well as safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- ubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases were searched systematically up to 2 August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight articles comprising five unique trials and three updated follow-up results were included in the final analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of included trials.

First author	Year of publication	Trial name	NCT identifier	Phase	Status of enrolled patients	NO. of patients*	Median age (years)*	Sex (males) *	ECOG performance status*	ISS*	Median treatment cycles*	Intervention treatments	Control treatments
Dimopoulos et al. [25]	2022	ELOQUENT-1	NCT01335399	3	Newly diagnosed/Untreated MM	374 vs. 374	73 (68–78) vs. 73 (69–78) [†]	211 vs. 201	0: 134 vs. 0: 135 1: 196 vs. 1: 172 2: 44 vs. 2: 67	I: 114 vs. I: 101 II: 155 vs. II: 170 III: 105 vs. III: 103	26 VS. 21	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone
Usmani et al. [24]	2021	SWOG-1211	NCT01668719	2	Newly diagnosed/Untreated MM	48 vs. 52	62 (58–69) vs. 66 (56–71) [‡]	29 vs. 31	NA	I: 13 vs. I: 13 II: 20 vs. II: 24 III: 15 vs. III: 15	14 VS. 8	Elotuzumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone	lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Dimopoulos et al. [26,28]	2018 (year of update: 2021)	ELOQUENT-3	NCT02654132	3	Relapsed/Refractory MM	60 vs. 57	69 (43–81) vs. 66 (36–81) [‡]	32 vs. 35	NA	I&II: 53 vs. I&II: 50 III: 7 vs. III: 7	9 VS. 5	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	pomalidomide/dexamethasone
Jakuobiak et al. [21]	2016	NA	NCT01478048	2	Relapsed/Refractory MM	77 vs. 75	65 (25–82) vs. 65 (30–85) [‡]	42 vs. 37	0: 38 vs. 0: 46 1: 35 vs. 1: 23 2: 2 vs. 2: 6	I: 26 vs. I: 19 II: 23 vs. II: 20 III: 11 vs. III: 16	12 VS. 7	Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	bortezomib/dexamethasone
Lonial et al. [22,23,27]	2015 (year of updates: 2018 and 2020)	ELOQUENT-2	NCT01239797	3	Relapsed/Refractory MM	321 vs. 325	67 (37–88) vs. 66 (38–91) [‡]	192 vs. 193	0: 159 vs. 0: 145 1: 138 vs. 1: 146 2: 24 vs. 2: 34	I: 141 vs. I: 138 II: 102 vs. II: 105 III: 66 vs. III: 68	19 VS. 14	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone

[†]Median (inter-quartile range [IQR]), [‡]Median (range), * Data presented as 'Elotuzumab combination group vs non-Elotuzumab treatment regimen group,' Abbreviations: MM: multiple myeloma, ECOG: eastern cooperative oncology group, ISS: international staging system, NA: not available.

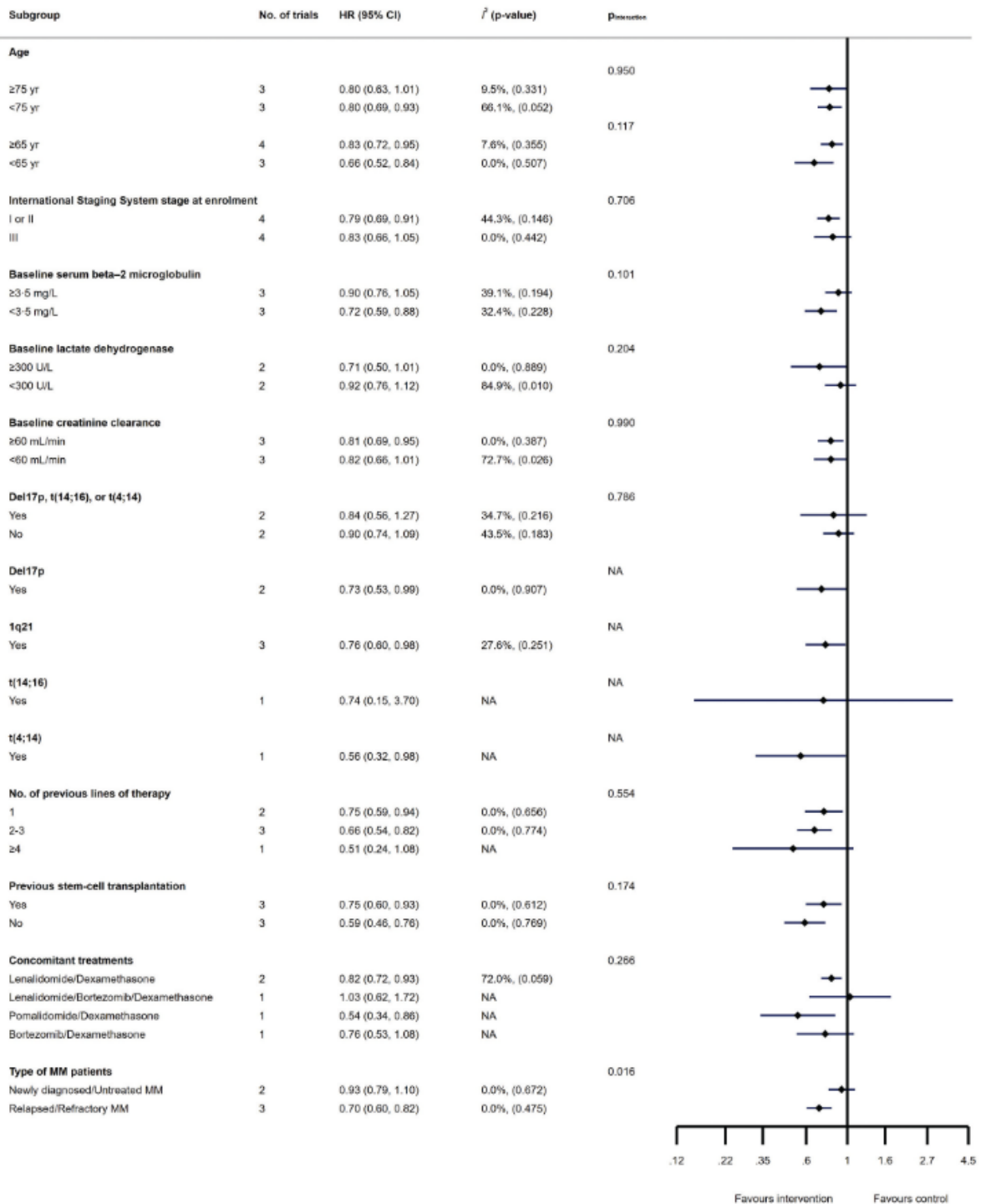
Qualität der Studien:

- Following the assessment of the quality of included trials, all studies were rated as having a high methodological risk of bias. The main domain that downgraded the quality of included trials was the randomization process because all trials were designed as open-label, and participants and investigators were not blinded to the treatments. The other high-risk domain was missing outcome data which was considered an intrinsic feature of time-to-event analyses where censored participants may have affected the final outcomes.

Studienergebnisse:

- PFS:
 - In three trials that examined the effectiveness of Elotuzumab-based treatment according to the prior lines of therapy, patients who had received one line (HR 0.75, 95%CI 0.59–0.94; I² = 0.0%) or two-three lines (HR 0.66, 95%CI 0.54–0.82; I² = 0.0%) of treatments before trial initiation experienced longer PFS in the experimental group compared to the control group. However, patients on four or more prior lines of therapy could not derive benefit from Elotuzomab (HR 0.51, 95%CI 0.24–1.08; I² = NA). In addition, the PFS benefit did not differ between subgroups (pinteraction: 0.554).
 - Besides, in both groups of patients who had (HR 0.75, 95%CI 0.60–0.93; I² = 0.0%) or did not have (HR 0.59, 95%CI 0.46–0.76; I² = 0.0%) previous stem cell transplantation, the PFS substantially improved by receiving Elotuzumab with greater but not significant benefit for those patients that had no history of transplantation (pinteraction: 0.174).
 - Finally, Elotuzumab-based therapy was found to be more effective than non-Elotuzumab-based treatment in improving PFS for relapsed/refractory MM patients (HR 0.70, 95%CI 0.60–0.82; I² = 0.0%), while it was not beneficial for newly

diagnosed/untreated MM patients (HR 0.93, 95%CI 0.79–1.10; I2 = 0.0%). Notably, a substantial greater PFS benefit was evident in relapsed/refractory MM patients relative to newly diagnosed/untreated MM patients (p interaction: 0.016).



- OS:
 - The pooled results indicated that while one prior line of therapy had no impact on OS (HR 1.00, 95%CI 0.76–1.31; I2 = NA), patients who experienced two-three (HR 0.72, 95% CI 0.57–0.92; I2 = 0.0%) and four or more than four (HR 0.42, 95%CI 0.20–0.89; I2 = NA) lines of prior therapy had significantly longer OS when received Elotuzumab compared to the control group.

- Interestingly, the level of OS benefit significantly differed between the subgroups of patients, with the greatest benefit being the patients who received ≥ 4 prior lines of therapy (pinteraction: 0.046). Moreover, in both groups of patients who had undergone stem-cell transplantation (HR 0.83, 95%CI 0.65–1.05; I2 = 0.0%) or had not had transplantation experience (HR 0.78, 95%CI 0.60–1.00; I2 = 84.1%), the OS was comparable between experimental and control group (pinteraction: 0.724).
- The only concomitant regimen that improved OS in the Elotuzumab group relative to the control group was Pomalidomide plus Dexamethasone (HR 0.59, 95%CI 0.37–0.94; I2 = NA).
- However, concurrent administration of either Lenalidomide plus Dexamethasone (HR 0.90, 95%CI 0.79–1.03; I2= 47.2%), or Lenalidomide plus Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.78, 95%CI 0.40–1.54; I2= NA), or Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.61, 95%CI 0.32–1.16; I2 = NA) regimens along with Elotuzumab had no impact on OS of MM patients. The difference in OS benefit was not significant between the subgroups of concomitant treatments (pinteraction: 0.232).
- Furthermore, relapsed/refractory MM patients showed remarkable longer OS in Elotuzumab group (HR 0.77, 95%CI 0.65–0.91; I2 = 9.0%), while newly diagnosed/untreated MM patients showed no improvement in OS after Elotuzumab therapy (HR 0.97, 95%CI 0.81–1.17; I2 = 0.0%) (pinteraction: 0.06)
- Safety:
 - Regarding TRAEs, the results of the pooled analysis showed that the rate of serious AEs was substantially higher in the group of Elotuzumab combination therapy relative to the group of non-Elotuzumab treatment regimen (RR 1.12, 95% CI 1.05–1.20; I2 = 47.0%). However, the rate of any AEs (RR 1.01, 95%CI 1.00–1.02; I2 = 37.6%), grade 3–4 AEs (RR 1.03, 95%CI 0.90–1.18; I2 = 73.5%), grade 5 AEs (RR 1.00, 95%CI 0.95–1.07; I2 = 73.5%), AEs led to treatment discontinuation (RR 1.09, 95%CI 0.97–1.22; I2 = 1.9%), and hematologic AEs (RR 0.98, 95%CI 0.91–1.06; I2 = 42.9%) did not differ between experimental and control groups. In the case of AEs of special interest, a higher rate of infection (RR 1.09, 95%CI 1.04–1.16; I2 = 0.0%) and cardiac disorders (RR 1.32, 95%CI 1.12–1.57; I2 = 0.0%) were observed in Elotuzumab group, while the rate of second primary malignancies (RR 0.98, 95%CI 0.48–2.04; I2= 76.2%) was comparable between the two groups

Fazit der Autoren

In conclusion, the constant development of novel treatment approaches in patients with MM in recent years promises a more prolonged survival and lower mortality in these patients. The completion of multiple RCTs on the Elotuzumab combination therapy and the publication of their updated results with long median follow-ups prompted a pooled analysis. Our findings showed that Elotuzumab combination therapy significantly prolongs OS and PFS compared to non-Elotuzumab treatments in patients with MM, particularly those with relapsed/refractory disease. However, further investigations are required to establish the most effective combination of the Elotuzumab regimen, taking patients' drug resistance and comorbidities into account. Moreover, identifying response markers that determine patients more likely to benefit from Elotuzumab therapies could optimize treatment regimen selection for each individual.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 [4].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 [5]

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des MM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Recherche: 05.04.2019

LoE/GoR

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Sicherheit	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Sicherheit	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Sicherheit	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Sicherheit	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	95-75% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid soll bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE	[475]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Eine autologe Re-Transplantation kann erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
GRADE	[476]; [279]; [477]; [478]; [132]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
GRADE	[375]; [373]; [478]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.
	Starker Konsens

14.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender verfügbar ist, können auch von nicht verwandten HLA-kompatiblen Fremdspendern transplantiert werden.
GRADE	[492]; [493]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

→ **Hinweis: Siehe Anhang Tabelle 17 für die medikamentöse Rezidivtherapie**

14.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

Mikhael J et al., 2019 [6].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint clinical practice guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

LoE/GoR

- GRADE methodology

Recommendations

Relapsed Disease

- Recommendation 7.1. Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2. All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 7.3. Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.4. Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5. Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody-based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.6. ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplanteligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.2. Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3. Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/ performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4. In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PIbased maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5. In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6. In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 9.1. The IMWG revised response criteria should be used for response assessment (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 9.2. All measurable parameters need to be followed, including light and heavy chain analysis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 9.3. All responses excluding marrow and imaging should be confirmed as per IMWG criteria (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 9.4. Response assessment should be performed after one cycle of therapy, and once a response trend is observed, it may be done every other cycle and less frequently once patient is in a plateau (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 [8].

Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 02.2024.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of MM.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur aktuellen Therapie für Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

LoE/GoR:

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

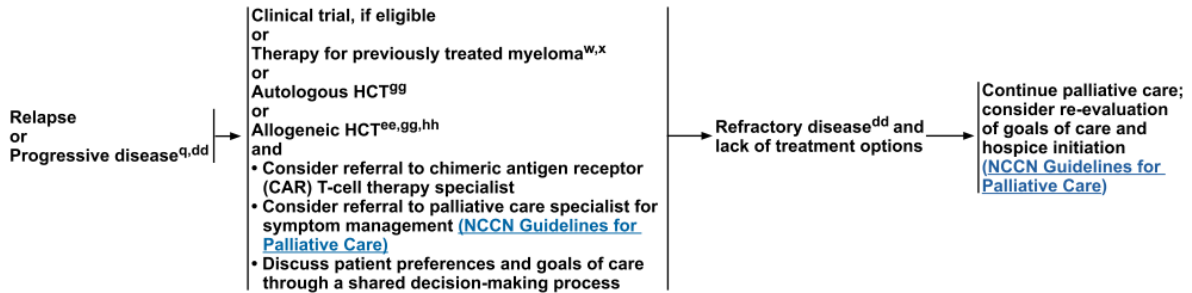
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

Recommendations

**MULTIPLE MYELOMA
(SYMPTOMATIC)**

**ADDITIONAL TREATMENT
(FOR PATIENTS TREATED WITH OR WITHOUT A PRIOR TRANSPLANT)**



^q [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^w [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^x [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^{dd} Follow up with the tests listed on [MYEL-4](#) under Follow-up/Surveillance.

^{ee} Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible.

^{gg} Assess for HCT candidacy.

^{hh} Donor lymphocyte infusion can be considered in patients relapsing after allogeneic HCT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-6

Version 1.2024, 09/22/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,n-o,q} Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies	
Preferred Regimens <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
Bortezomib-Refractory ^p	Lenalidomide-Refractory ^p
<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p>After one prior therapy including lenalidomide and a PI ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</p> <p>After two prior therapies including lenalidomide and a PI ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone • Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone <p>After one prior therapy including lenalidomide and a PI ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</p> <p>After two prior therapies including lenalidomide and a PI ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</p> <p>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone</p>

^p For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies, see [MYEL-G 4 of 5](#)

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-K\)](#).

ⁿ Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

^o Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.

^p Regimens without anti-CD38 should be considered for those refractory to anti-CD38 antibody as long as they have not received or are refractory to other agents in the regimen.

^q If relapse occurs >6 months after stopping treatment, the primary regimen could be considered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MYEL-G
3 OF 5

Version 1.2024, 09/22/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,n-r} Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies	
Other Recommended Regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone 	<p>After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone ± daratumumab or PI only for t(11;14) patients 	<p>After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone ▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone <p>For treatment of aggressive MM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) <p>After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.
^b Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H).
^c General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F).
^d Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-K).

ⁿ Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.
^o Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.
^p If relapse occurs >6 months after stopping treatment, the primary regimen could be considered.
^r Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for patients with steroid intolerance.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#) MYEL-G
4 OF 5

Version 1.2024, 09/22/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,n-o} Relapsed/Refractory Disease After 3 Prior Therapies	
Preferred Regimens	
<p>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD^s</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ CAR T-cell Therapy: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciltacabtagene autoleuclel ◊ Idecabtagene vicleuclel ▶ Bispecific Antibodies <ul style="list-style-type: none"> ◊ Elranatamab-bcmm ◊ Talquetamab-tgvs ◊ Teclistamab-cqyv 	
Other Recommended Regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine^t • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone^t • Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone^t • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone^t • High-dose or fractionated cyclophosphamide <p>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selinexor/dexamethasone 	
Useful in Certain Circumstances	
<p>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program) 	

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.
^b Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H).
^c General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F).
^d Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-K).
ⁿ Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

^o Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.
^s Patients can receive more than one B-cell maturation antigen (BCMA) targeted therapy, but optimal sequencing is unclear.
^t Agents such as bendamustine can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy. See [NCCN Guideline for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-G
5 OF 5

Version 1.2024, 09/22/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 05.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 05.10.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR

#	Suchfrage
	epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 05.10.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	(("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale Versorgungs-Leitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chen H, Chen H, Zhou Y, Xu W, Yu J, Xu Y, et al.** Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Hematology* 2023;28(1):2225342.
2. **Huang ZY, Jin XQ, Liang QL, Zhang DY, Han H, Wang ZW.** Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(38):e35319.
3. **Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrowszky F, et al.** Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep* 2021;11(1):21916.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf.
6. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
7. **Minakata D, Fujiwara SI, Yokoyama D, Noguchi A, Aoe S, Oyama T, et al.** Relapsed and refractory multiple myeloma: a systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. *Br J Haematol* 2023;200(6):694-703.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 02.2024 [online]. 11.2023. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2023. [Zugriff: 15.01.2024]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
9. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023;23(3):327-338.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Tabelle 17: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Immunmodulatoren (IMiDs)				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Polyneuropathie, Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Bortezomib/Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
Lenalidomid (R)	Monotherapie	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Durchfälle, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Herzerkrankung, Muskelbeschwerden, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe RVD als Induktionstherapie vor ASCT nicht zugelassen, von EMA abgelehnt Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,
	Dexamethason (Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Bortezomib/Dexamethason (RVD bzw. VRd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Melphalan/Prednison (RMP)	keine Zulassung im Rezidiv		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Carfilzomib/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Ixazomib/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Pomalidomid (P)	Bortezomib/ Dexamethason (PVd)	Nach mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungspr ogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Pd)	Rezidiv./refraktäres MM, nach mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und Progress unter der letzten Therapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Proteasom-inhibitoren				
Bortezomib (V)	Monotherapie	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.	Polyneuropathie, Blutbildveränderungen und hämatologische Toxizität, Herpes Zoster Reaktivierung	subkutane Gabe G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Teil A, XXXIII. Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
	Peg. liposom. Doxorubicin	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Dexamethason (Vd)	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Melphalan/ Prednison (VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (VD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Thalidomid/ Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/ Melphalan/ Prednison (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Panobinostat/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben		
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	
	Dexamethason (Kd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Ixazomib (Ixa)	Lenalidomid/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Übelkeit Hautreaktionen, peripheres Ödem, Herpes Zoster Reaktivierung	Orale Gabe Einnahme spätestens 1h vor oder frühestens 2h nach einer Mahlzeit, Thromboseprophylaxe empfohlen Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Antikörper				
Daratumumab (Dara) i.v.	Lenalidomid/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsreaktionen (bspw. Atembeschwerden, Schüttelfrost, etc; vor allem während der ersten Gaben), Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	lange Infusionszeit Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	Bortezomib, Melphalan, Dexamethason (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Monotherapie	Pat. mit rez./refrak. MM, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Daratumumab (Dara) s.c.	Zusätzlich: Pomalidomid/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Appetitlosigkeit, Polyneuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Pankreatitis, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen	Nur s.c.
Isatuximab (Isa)	Pomalidomid/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Plattenepithelkarzinom der Haut	
	Carfilzomib/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Elotuzumab (Elo)	Lenalidomid/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster- Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie, Thromboembolie, Lebertoxizität	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Weitere Substanzen				
HDAC-Inhibitor				
Panobinostat	Bortezomib/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	Pneumonien, Myelosuppression, Hypotension, Gastrointestinalbeschwerden, Arrhythmie, kardiale Ischämien	Orale Gabe
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)				

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Belantamab mafodotin	Monotherapie	Pat. mit MM, mind. vier Vortherapien und Erkrankung refraktär gegenüber mind. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz
XPO1-Inhibitor				
Selinexor	Dexamethason	Von EMA zugelassen: mind. 4 Vortherapien, refraktär gegenüber mind. zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei Immunmodulatoren und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar
CAR-T				

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Idecabtagen vicleucel		Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. drei Vor-therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheits-progression gezeigt haben	<p>Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom,</p> <p>Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost</p>	Bereithaltung von Tocilizumab und Notfall-ausrüstung für Zytokin-Freisetzungssyndrom
Zytostatika (alphabet.)				
Bendamustin	Prednison	keine Zulassung im Rezidiv	<p>Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit,</p> <p>Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen,</p> <p>Tumorlysesyndrom</p>	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
Cyclophosphamid (C)	(Prednison)	Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression,	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Bortezomib/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv	Zystitisprophylaxe erforderlich (Hydrierung+Mesna bei Dosen >400mg/m ² /d), Mukositis, Alopezie	
Doxorubicin		fortgeschrittenes MM	Kardiotoxizität (maximale kumulative Dosis 400- 550mg/m ²), Kardiomyopathie, Myelosuppression, Paravasatrisiko	
Doxorubicin pegyliert liposomal	Bortezomib	Progressives MM bei Pat. nach mind. einer Vortherapie, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand-Fuß- Syndrom, GI-Toxizität	
Melphalan oral	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als Hochdosis Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Paravasatrisiko, Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2024-B-070-z

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 23.11.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Die Auswahl der Therapie bei einem Rezidiv nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien hängt ab:

1. von den zuvor eingesetzten Substanzen,
2. dem Ansprechen auf diese vorherigen Therapien,
3. dem Vorliegen von anhaltenden Folgeschäden wie Polyneuropathie oder Nierenfunktionseinschränkung,
4. dem Allgemeinzustand („performance status“) und damit der Belastbarkeit der Patientinnen und Patienten.

Für die Versorgungspraxis wichtig ist der Zulassungsstatus der infrage kommenden Therapeutika.

Das Feld der Behandlungsoptionen und Fachempfehlungen bei dieser Patientenpopulation („triple-class refractory myeloma“) befindet sich stark im Umbruch. Leitlinien von Fachgesellschaften sind in Anbetracht dieser Entwicklung zum Teil veraltet oder enthalten an dieser Stelle Empfehlungen für Therapieregime, die in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen sind.

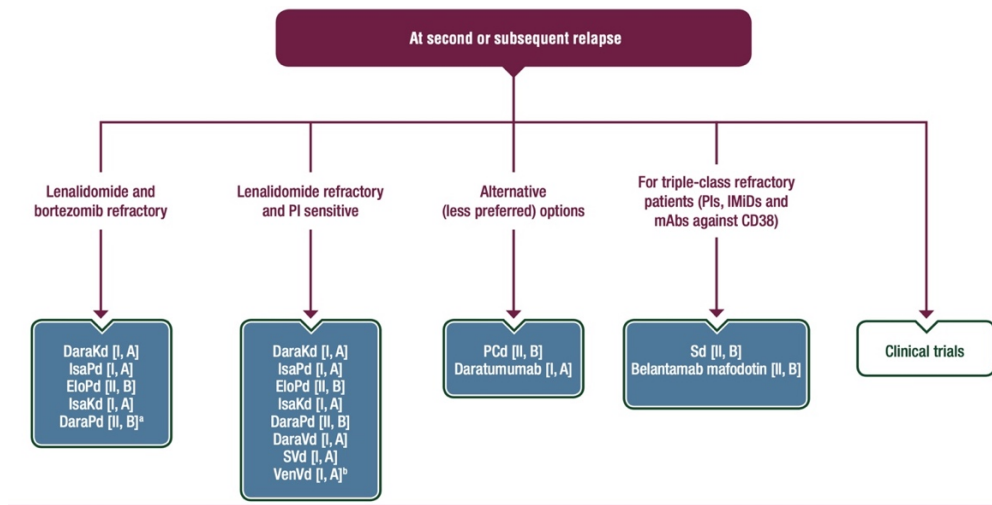
Zulassungskonform an dieser Stelle wären

- die Kombination von **Panobinostat plus Bortezomib plus Dexamethason** und
- die Kombination von **Elotuzumab plus Pomalidomid plus Dexamethason**.

In seltenen Einzelfällen wird auch eine **allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation** in Betracht gezogen.

Die aktuelle Leitlinienempfehlung der ESMO sieht an dieser Stelle die Indikation zum Einsatz von Selinexor plus Dexamethason oder zur Gabe von Belantamab mafodotin:

ESMO-Leitlinie „Multiple myeloma“, 2021 (1):

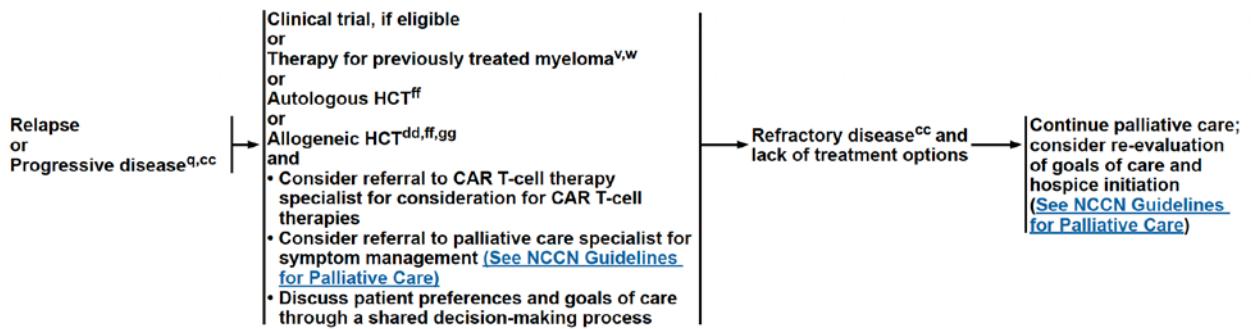


Die aktuellen US-amerikanischen NCCN-Leitlinien (Version 2.2023 vom 31. Oktober 2022) enthalten folgende Empfehlungen (2):

NCCN-Guideline, Version 2.2023 vom 31. Oktober 2022: Rezidiv oder Progredienz (2)

MULTIPLE MYELOMA (SYMPTOMATIC)

ADDITIONAL TREATMENT (FOR PATIENTS TREATED WITH OR WITHOUT A PRIOR TRANSPLANT)



NCCN-Guideline, Version 2.2023 vom 31. Oktober 2022: Rezidiv oder Progredienz nach 1–3 Vortherapien (2)

Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone 	<p>After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone <p>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients 	<p>After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone <p>For treatment of aggressive MM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) <p>After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab

NCCN-Guideline, Version 2.2023 vom 31. Oktober 2022: Rezidiv oder Progredienz nach mehr als 3 Vortherapien (2)

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d, l-n}	
Therapies for Patients with Late Relapses (>3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • High-dose or fractionated cyclophosphamide 	
<p>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Belantamab mafodotin-blmf ▶ Idecabtagene vicleuceel ▶ Ciltacabtagene autoleuceel ▶ Teclistamab-cqyv 	
<p>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Selinexor/dexamethasone 	

In den letzten zwei Jahren sind solche Patienten mit Refraktärität gegen drei Wirkstoffklassen (Proteasominhibitor, Immunmodulator, Anti-CD38-Antikörper) im Rahmen großer Zulassungsstudien erfolgreich mit Teclistamab (3), Selinexor plus Dexamethason (4), Belantamab mafodotin (5), Venetoclax (6) oder mit Chimären Antikörper-Rezeptor (CAR)-T-Zellen, d. h. mit Ciltacabtagene autoleuceel (7) oder Idecabtagene vicleuceel (8), behandelt worden. Dementsprechend werden diese Therapieverfahren zum Teil auch bereits für die Drittlinientherapie bei Patienten mit „triple-class refractory myeloma“ empfohlen (9;10).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Hier gelten die oben genannten patientenbezogenen Entscheidungskriterien.

Die Auswahl der Therapie bei einem Rezidiv nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien hängt ab:

1. von den zuvor eingesetzten Substanzen,
2. dem Ansprechen auf diese vorherigen Therapien,
3. dem Vorliegen von anhaltenden Folgeschäden wie Polyneuropathie oder Nierenfunktionseinschränkung,
4. dem Allgemeinzustand („performance status“) und damit der Belastbarkeit der Patientinnen und Patienten.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 23.11.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Es ist im Einzelfall denkbar, dass in der hier zu betrachtenden Indikation keine eindeutige Refraktärität gegen **alle drei** Wirkstoffklassen (Proteasominhibitor, Immunmodulator, Anti-CD38-Antikörper), sondern nur gegen die zuletzt eingesetzte Therapie vorliegt, während vorhergehende Therapien zu einem guten Ansprechen geführt haben. In einem solchen Fall kann auch einer der zugelassenen Optionen der Vorzug gegeben werden, also der Kombination Panobinostat plus Bortezomib plus Dexamethason (wenn initial ein befriedigendes Ansprechen auf eine Bortezomib-basierte Therapie vorlag) oder Elotuzumab plus Pomalidomid plus Dexamethason (wenn ein befriedigendes Ansprechen auf eine immunmodulatorbasierte Therapie bestanden hat).

Literatur

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 309-322.
2. Kumar SK, Callander NS; Adekola K et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma_blocks.pdf (letzter Zugriff: 17. November 2022, Zugangsdaten erforderlich). National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Version 2.2023, 31. Oktober 2022.
3. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al.: Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2022; 387: 495-505.
4. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2019; 381: 727-738.
5. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2020; 21: 207-221.
6. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M et al.: Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 1630-1642.
7. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet 2021; 398: 314-324.
8. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N et al.: Idecabtagene vicleucl in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2021; 384: 705-716.
9. Stalker ME, Mark TM: Clinical management of triple-class refractory multiple myeloma: a review of current strategies and emerging therapies. Curr Oncol 2022; 29: 4464-4477.
10. Costa LJ, Hungria V, Mohty M, Mateos MV: How I treat triple-class refractory multiple myeloma. Br J Haematol 2022; 198: 244-256.