



**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-262-z Daratumumab

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

Daratumumab

[Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. 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“.

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

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V):

- Daratumumab (In Kombination mit Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) Beschluss vom 20. August 2020
- Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) Beschluss vom 18. März 2022
- Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) Beschluss vom 22. März 2019

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 17. Juni 2021)
Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind
(Beschluss vom 19.01.2017)

- Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom
- Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie

	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):</p> <p>Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021).</p>
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01FC01	<p><u>Anwendungsgebiet nach Positive Opinion:</u></p> <p>Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Induktions- und Konsolidierungstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie in Kombination mit Lenalidomid von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</p>
Chemotherapien	
Carmustin L01AD01 Carmustin-ratiopharm (generisch)	<p>Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam:</p> <p>[...]</p> <p>Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)</p>
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	<p>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)</p>
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen an gezeigt ist: [...] Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Melphalan L01AA03 Alkeran (generisch)	<p>Multiples Myelom (Plasmozytom)</p>
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	<p>Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] multiplem Myelom</p>

Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade® (generisch)	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: [...] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation.
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Immunstimulanzen	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata Palliativtherapie maligner Tumoren – Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin®H (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom

	<p>– Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
<p>Prednison H02AB07 Decortin® (generisch)</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-262z (Daratumumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	30
Referenzen.....	33

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	Complete response
CRD	cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone
DBI	Daratumumab-based induction therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDT	High-dose therapy
HiR	high risk
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunomodulatory drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Multiple myeloma
NDMM	Newly diagnosed multiple myeloma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTEMM	non-transplant eligible MM
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free survival
PI	proteasome inhibitor
RR	Relatives Risiko
sCR	we're stringent complete response
SDT	standard- dose therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEMM	transplant eligible MM
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

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 *Multiple 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.

Die Erstrecherche wurde am 05.10.2023 durchgeführt, die folgende am 01.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 794 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. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Lin CM et al., 2023 [5].

Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to clarify the roles of upfront HDT/ASCT for MM patients. Further meta-regression was also performed to explain the heterogeneity among the included studies.

Methodik

Population:

- newly diagnosed MM patients

Intervention/Komparator:

- ASCT with no ASCT

Endpunkte:

- post-ASCT/consolidation complete response (CR) rate, PFS or OS

Recherche/Suchzeitraum:

- 2012–2023
- Embase, Cochrane Library, and PubMed (MEDLINE)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) [10] and the Cochrane risk of bias tool for nonrandomized studies (ROBINS-I)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs
- 15 observational studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Studies	Number of patients (ASCT/No-ASCT)	Median or mean age (years)	ISS III (%)	High-risk genetics (%)	Median follow-up (months)	Male (%)	Enrollment periods \geq 2012 (%)	Induction (PI %)(IMiD %)(PI + IMiD %)(Triplet %)	Consolidation (ASCT/No-ASCT)	Maintenance	Outcomes
RCTs											
Palumbo et al., 2014 [16]	273 (141/132)	57	23.6	28.8	51.2	59	2007 ~ 2009 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	M200/MPR	R	CR, PFS, OS
Gay et al., 2015 [17]	256 (127/129)	56.5	29	21.8	52	46.9	2009 ~ 2011 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	M200/CRD	R	CR, PFS, OS
Attal et al., 2017 [18]	700 (350/350)	59.5	18	12.8	44	60.3	2010 ~ 2012 (33.3)	RVD (100) (100) (100) (100)	M200/RVD	R	CR, PFS, OS
Cavo et al., 2020 [19]	1197 (702/495)	58	20.1	25	60.3	57.7	2011 ~ 2014 (75)	CVD (100) (0) (0) (100)	(M200/VMP) \rightarrow RVD (37.5%)	R	CR, PFS, OS
Gay et al., 2021 [20]	315 (158/157)	57	17.1	47	50.9	55.6	2015 ~ 2017 (100)	KRD (100) (100) (100) (100)	M200/KRD	KR or R	CR, PFS, OS
Richardson et al., 2022 [36]	722 (365/357)	56	13.3	18.3	76	57.8	2010 ~ 2018 (77.8)	RVD (100) (100) (100) (100)	M200/RVD	R	CR, PFS, OS
Yong et al., 2023 [37]	218(109/109)	59	19	20	40.2	59	After 2015 (100)	KCD (100) (0) (0) (100)	M (high dose)/KCD	K	CR, PFS
Observational studies											
Wildes et al., 2015 [21]	146 (62/84)	68	NA	NA	48.4	52.7	2000 ~ 2010 (0)	T, R, V, or others (24.9%) (49.9%) (NA) (NA)	M200/NA	None, T, R, V, or others	OS
Biran et al., 2016 [22]	431 (90/341)	62	23.4	4.9	NA	55.9	2004 ~ 2006 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	NA	NA	OS
Cohen et al., 2018 [23]	60 (34/26)	62	35	100	17	20	2008 ~ 2016 (55.6)	V, CVD, or others (88) (NA) (NA) (\geq 72)	NA	NA	PFS, OS
Hajek et al., 2018 [24]	2446 (710/1736) for OS 2442 (709/1733) for PFS 977 (236/741) for CR	67	35.8	NA	22.2	53.3	2007 ~ 2014 (37.5)	V, K, R, T, or others (48.2) (45.3) (4.9) (NA)	NA	NA	CR, PFS, OS
Remes et al., 2018 [25]	275 (114/161)	66	NA	NA	25	43	2009 ~ 2013 (40)	R, T, V, or Pom (25%) (75%) (NA) (NA)	NA	NA	TTNT (PFS), OS
Rosenberg et al., 2019 [26]	5309 (2125/3184)	61.5	NA	NA	98.5	55	1998 ~ 2012 (6.7)	N/A	NA	NA	OS
Belotti et al., 2020 [27]	131 (85/46)	70.7	34	10	27	50.4	2013 ~ 2017 (100)	V(T)D, CVD, or others (97.7) (61.1) (61.1) (94.7)	M200/NA	NA	CR, PFS

Table 1 (continued)

Studies	Number of patients (ASCT/ No-ASCT)	Median or mean age (years)	ISS III (%)	High-risk genetics (%)	Median follow-up (months)	Male (%)	Enrollment periods \geq 2012 (%)	Induction (PI %) (IMiD %) (PI + IMiD %) (Triplet %)	Consolidation (ASCT/ No-ASCT)	Maintenance	Outcomes
Czyz et al., 2020 [28]	97 (29/68)	63	35	100	33	56.7	2011~2017 (85.7)	(V)CTD or MTD (49) (61.9) (19,6) (100) (NA)	NA	NA	OS
Goldman-Mazur et al., 2020 [29]	230 (82/148)	62	48.4	NA	NA	40.2	2005~2018 (50)	PI, IMiD, or others (80.5) (51.8) (37.5) (NA)	NA	NA	PFS, OS
Kaur et al., 2021 [30]	939 (378/561)	65.6	15.5	20.5	NA	48.9	2000~2017 (33.3)	CVD or others (66 ^e) (66 ^e) (39.7) (\geq 39.7)	NA	NA	OS
Lemieux et al., 2021 [31]	79 (38/41)	71	26.6	89.9	40	64.6	2010~2019 (80)	PI, IMiD, or others (88.6) (64.6) (59.5) (82.3)	NA	NA	PFS, OS
Abello et al., 2022 [32]	872 (252/620)	67	35.1	NA	18	52.9	2018~2020 (100)	CVD, VTD, or others (79.2) (30.8) (24) (74.4)	NA	NA	OS
Bai et al., 2022 [33]	42 (25/17)	69	47.6	NA	NA	57.1	2010~2018 (77.8)	VTD (100) (100) (100) (100)	M200/NA	NA	CR, OS
Cho et al., 2022 [34]	210 (54/156)	67	19.5	9	34.5	51.4	2011~2018 (87.5)	VMP, KMP, VTD, or CVD (80) (45.7) (25.7) (\geq 80)	NA	NA	PFS, OS
Pawlyn et al., 2022 [35]	770 (404/366)	67	25.3	44.1	NA	61.2	2013~2017 (100)	CTD or CRD (0) (100) (0) (100)	NA	R \pm Vor	PFS, OS

RCT Randomized controlled trial, ASCT Autologous stem-cell transplantation, ISS International staging system, R lenalidomide, V Bortezomib, D Dexamethasone, C Cyclophosphamide, K Carfilzomib, T Thalidomide, M Melphalan 100 mg/m², M200 Melphalan 200 mg/m², P Prednisone, Pom Pomalidomide, Vor Vorinostat, PI Protease inhibitor, IMiD Immunomodulatory agent, CR Complete response, PFS Progression-free survival, TTNT Time to next treatment, OS Overall survival, NA Not applicable, e Estimated by equal division of the kinds of the regimens

Qualität der Studien:

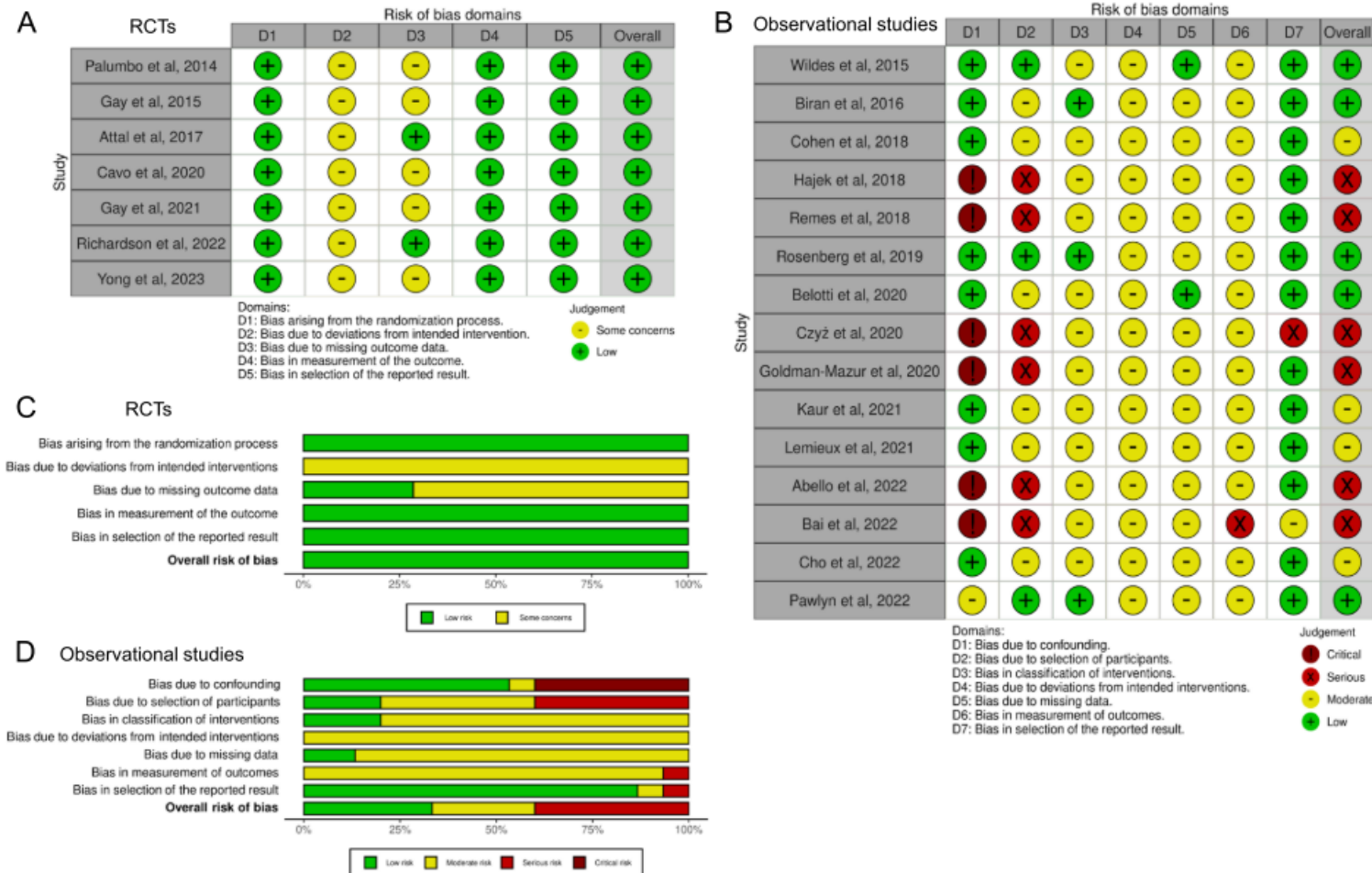
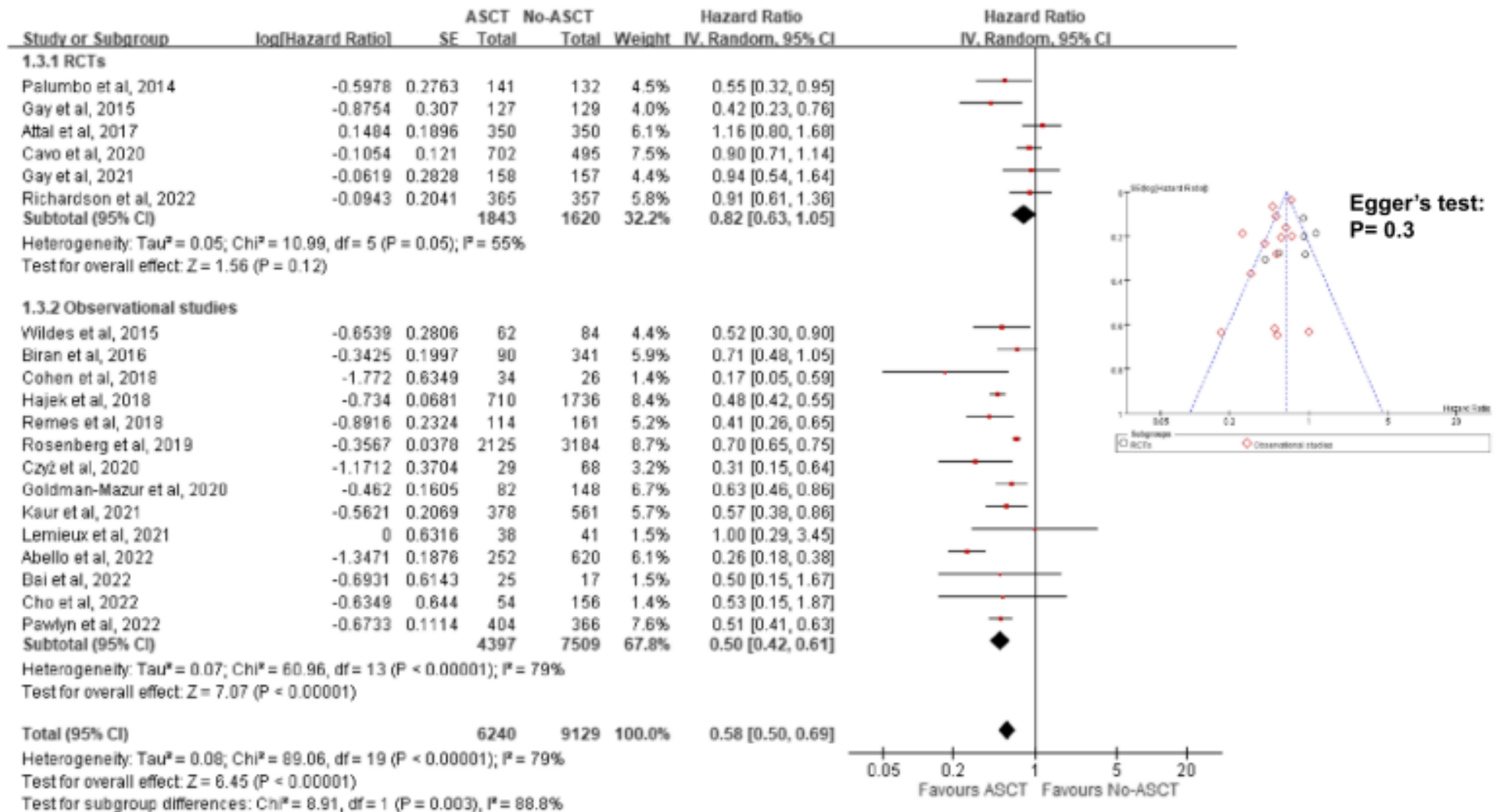


Fig. 2 Risk-of-bias assessment. **A, C.** The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) of the RCT studies included in the meta-analysis; **B, D.** The Cochrane risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) of the observational studies in the meta-analysis. RCT, randomized controlled trial

Studienergebnisse:

C. HR for OS



Discussion:

ASCT was related to a significantly better CR, PFS, and OS than SDT/no ASCT. Two kinds of sensitivity analyses, including the removal of the studies with a high risk of bias and the trim-and-fill imputation method, fundamentally confirmed these findings. Finally, the meta-regression analysis revealed that decreased proportion of PI or combined PI/IMiD utilization, decreased percentage of males or median follow-up duration, older median or mean age, and increased percentage of patients with ISS stage III or high-risk genetic features were significantly associated with an improved PFS or OS for upfront HDT/ASCT in MM care.

Fazit der Autoren

Our analysis revealed that upfront ASCT has CR, PFS, and OS benefits. Older age, increased percentage of people with ISS stage III or high-risk genetic features, decreased PI or combined PI/IMiD utilization, and decreased follow-up duration or percentage of males are related to a greater survival advantage with ASCT, which probably accounts for the discrepancy between PFS and OS in the previous meta-analyses. In brief, upfront ASCT remains a beneficial treatment for newly diagnosed MM patients in the era of novel agents. Its advantage is particularly pronounced in high-risk MM populations, such as elderly individuals, males, those with ISS stage III, and those with high-risk genetic features; however, it is attenuated with PI or combined PI/IMiD utilization, leading to divergent survival outcomes.

Kommentare zum Review

SR enthält sowohl RCTs als auch nicht-randomisierte Studien. Mangels besserer Studien und aufgrund der teilweise getrennten Auswertung nach Studientyp wurde das SR trotzdem eingeschlossen.

Chong LL et al., 2021 [1].

Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of Dara-based induction overall, and in specific subgroups of newly diagnosed MM

Methodik

Population:

- patients with treatment naïve, TEMM and NTEM

Intervention/ Komparator:

- comparing the effects of Darabased induction regimens versus standard treatment

Endpunkte:

- primary efficacy outcomes: stringent complete response (sCR) for TEMM and progression-free survival (PFS) for NTEM.
- Secondary efficacy outcomes: overall response rate (ORR) and the rates of very good partial response (VGPR), partial response (PR), complete response (CR), negative minimal residual disease (MRD), stable disease (SD) and progressive disease (PD), safety

Recherche/Suchzeitraum:

- We identified eligible trials by searching MEDLINE, EMBASE and Cochrane Register of Controlled Trials
- from the date of inception onward to April 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five articles
- two RCTs that include TEMM

Charakteristika der Population/Studien:

- A total of 2735 patients were included from four RCTs analysed
- ALCYONE 2018, MAIA 2019, CASSIOPEIA 2019 and GRIFFIN 2020

Table 1
Patient demographics and baseline disease characteristics among the patients included in the clinical trials (N = 2735). NDMM, newly diagnosed multiple myeloma.

Characteristics	Transplant Eligible NDMM		Transplant Ineligible NDMM	
	Daratumumab-based Induction (n = 647)	Standard Induction (n = 645)	Daratumumab-based Induction (n = 718)	Standard Induction (n = 725)
Age, years				
Median, range	59 (22–70)	60 (26–70)	72 (40–93)	73 (45–91)
Gender				
Male	374 (57.8 %)	379 (58.8 %)	349 (48.6 %)	362 (49.9 %)
Female	273 (42.2 %)	266 (41.2 %)	369 (51.4 %)	363 (50.1 %)
Performance score				
Total	644	644	718	725
0	304 (47.0 %)	297 (46.0 %)	205 (28.6 %)	222 (30.6 %)
1	276 (42.7 %)	282 (43.7 %)	360 (50.1 %)	360 (49.7 %)
2	64 (9.9 %)	65 (10.0 %)	153 (21.3 %)	143 (19.7 %)
Type of measurable disease				
IgG	386 (59.7 %)	366 (56.7 %)	368 (51.3 %)	371 (51.2 %)
Non-IgG	261 (40.3 %)	279 (43.3 %)	350 (48.7 %)	354 (48.8 %)
ISS disease stage				
Total	646	643	718	725
I	253 (39.1 %)	278 (43.1 %)	167 (23.2 %)	170 (23.4 %)
II	295 (45.6 %)	270 (41.9 %)	302 (42.1 %)	316 (43.6 %)
III	98 (15.1 %)	95 (14.7 %)	249 (34.7 %)	239 (33.0 %)
Cytogenetics classification				
High risk	98 (15.1 %)	100 (15.5 %)	101 (14.1 %)	89 (12.3 %)
Standard risk	542 (83.8 %)	537 (83.2 %)	532 (74.1 %)	536 (73.9 %)
Not done	7 (1.1 %)	8 (1.2 %)	85 (11.8 %)	100 (13.8 %)
Median time since initial diagnosis of myeloma				
Month, range	0.81 (0.0–12.0)	0.91 (0.0–61.0)	0.88 (0.1–13.3)	0.85 (0.0–25.3)

Qualität der Studien:

Supplementary Table 1. Assessment of the risk of bias in each clinical trial included in the meta-analysis.

Study	Risk of bias arising from the randomization process	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assigning to treatment)	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to treatment)	Risk of bias due to missing outcome data	Risk of bias in measurement of outcome	Risk of bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
Facon 2019	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>An interactive web-response system was used to randomly assign patients.</p> <p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>Only 4 patients (1%) in each group did not receive the assigned treatment.</p> <p>Intention to treat analysis was used for analysis of all outcomes except for safety.</p>	<p>We noted that the median relative dose intensity of lenalidomide and dexamethasone is much lower in the intervention arm compared to the control arm. However had everyone intervention group adhered to lenalidomide and dexamethasone, it is likely that the magnitude of benefit will be bigger.</p>	<p>Only 1 patient (< 1%) was lost to follow up in the control arm. There was no patient lost to follow up in the intervention arm.</p>	<p>Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.</p>	<p>Pre-specified analysis plans were used.</p>	

Mateos 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>An interactive web-response system was used to randomly assign patients.</p> <p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>4 patients (1%) in the intervention arm and 2 patients (0.5%) in the control arm did not receive the assigned treatment.</p> <p>Intention to treat analysis was used for analysis of all outcomes except for safety.</p>	<p>The median relative dose intensity of bortezomib and melphalan are similar in both intervention and control arms</p>	<p>No loss to follow up in both intervention and control arms</p>	<p>Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.</p>	<p>Pre-specified analysis plans were used.</p>	
Voorhees 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>5 patients (5%) in the intervention arm and 6 patients (6%) in the control arm was not included in the primary efficacy analysis.</p>	<p>94% of patients in the intervention arm and 91% of patients in the control arm completed the assigned induction treatment.</p>	<p>No loss to follow up in both arms</p>	<p>Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.</p>	<p>Pres-specified analysis plans were used</p>	

			The median relative dose intensities of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone were similar in both arms				
Moreau 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>An interactive web-response system was used to randomly assign patients.</p> <p>Randomization was balanced using permuted blocks and stratification factors.</p> <p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>7 patients (1%) in the intervention arm and 4 patients (0.7%) in the control arm did not receive the assigned treatment.</p> <p>Intention to treat analysis was used for analysis of all outcomes except for safety.</p>	The median relative dose intensity of bortezomib, thalidomide and melphalan are similar in both intervention and control arms	No loss to follow up in both intervention and control arms	Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.	Pre-specified analysis plans were used.	

Studienergebnisse:

3.3. Stringent Complete Response for trials on transplant eligible multiple myeloma

Dara-based treatment was associated with a clinically and statistically significant improvement in sCR rate compared with standard treatment (Odds ratio 1.59, 95 % CI 1.24–2.05, P value = 0.0003, Fig. 2). There was no statistically significant heterogeneity in the odd ratios for SCR from individual trials (chi square P value = 0.96, I² = 0%). The GRADE score was judged to be of high certainty (Supplementary Table 2).

3.4. Subgroup analyses on Stringent Complete Response for trials on transplant eligible multiple myeloma

Patients with standard risk cytogenetic profiles treated with Darabased regimen demonstrated a statistically significant effect on sCR compared to HiR MM. The pooled odds ratio was 1.86, 95 % CI (1.41–2.46) for patients with the standard risk cytogenetic profile and was 0.78, 95 % CI (0.41–1.48) for patients with HiR MM. The test for subgroup differences showed a P value of 0.01 (Fig. 3). The effects on sCR were similar between subgroups defined by gender, ISS disease stage, heavy chain isotype and ECOG performance status (Supplementary Table 3).

3.5. Other efficacy outcomes for trials on transplant eligible multiple myeloma

Dara-based induction was associated with a clinically substantial and statistically significant improvement in PFS compared to standard treatment (Hazard Ratio 0.47, 95 % CI 0.33–0.66, Fig. 4). The gain in RMST for PFS was observed at the 24-month time point (2.39 months, 95% CI 0.97–3.81 months), but not at the 6- and 12-month time points (Supplementary Fig. 1). Dara-based treatment was also associated with improvement of other efficacy outcomes for CR or better (odds ratio 1.74, 95 % CI 1.38–2.20), minimal residual disease (MRD) negative regardless of response (odds ratio 2.83, 95 % CI 1.64–4.90) and MRD negative with CR or better (odds ratio 2.66, 95 % CI 1.42–5.01) compared to standard treatment. There was no significant difference between Dara-based and standard treatment regimens for outcomes including overall response, CR, VGPR or better, VGPR and PR. (Supplementary Table 4).

3.6. Adverse events for trials on transplant eligible multiple myeloma

Dara-based treatment was associated with increased odds of adverse events in terms of neutropenia (any grade) (odds ratio 2.17, 95 % CI 1.67–2.81), neutropenia (G3 or 4) (odds ratio 2.28, 95 % CI 1.74–3.00) and lymphopenia (any grade) (odds ratio 1.48, 95 % CI 1.10–1.98) compared with standard treatment. There was no difference between the two arms in terms of lymphopenia (G3 or 4), peripheral neuropathy (any grades), peripheral neuropathy (G3 or 4), constipation (any grades), constipation (G3 or 4), nausea (any grades), nausea (G3 or 4), pyrexia (any grades), pyrexia (G3 or 4), peripheral oedema (any grades) and peripheral oedema (G3 or 4).

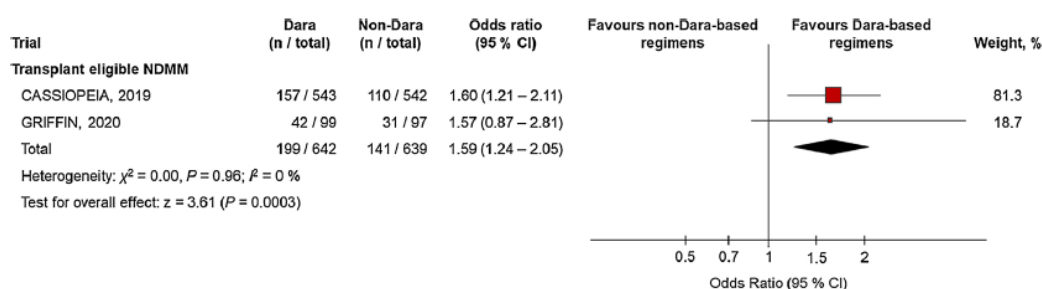


Fig. 2. Odds ratios (ORs) for stringent complete response (sCR) in transplant eligible newly diagnosed MM (NDMM). The ORs for each trial are represented by the squares, with the size of each square corresponding to the size of the individual study. The confidence interval (CI) is a function of the overall sample size. The diamonds

represent the estimated overall effect, based on the meta-analysis fixed-effect method. All statistical tests were 2-sided.

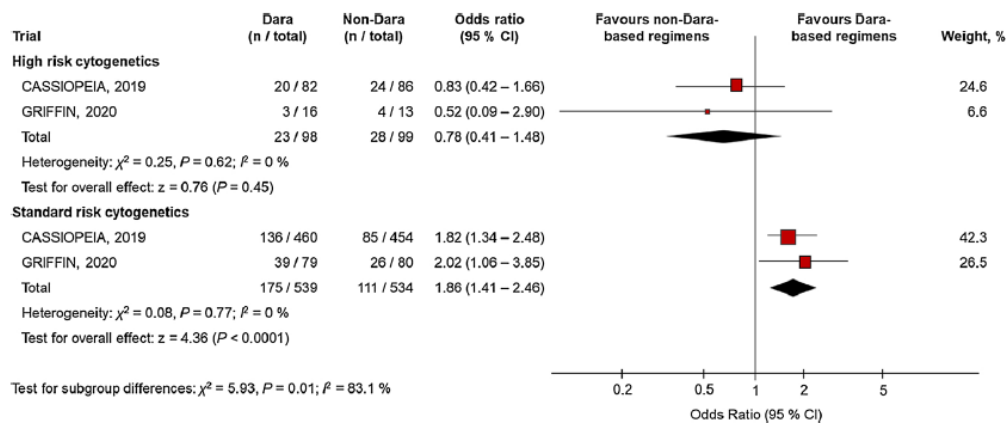


Fig. 3. Odds ratios (ORs) for stringent complete response (sCR) in transplant eligible newly diagnosed (NDMM), by cytogenetic subgroup.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we propose that although Dara-based induction is clearly beneficial in standard risk patients, there is currently insufficient data to demonstrate a benefit in HiR MM. Given that some HiR patients do benefit from Dara-based induction, clinical trials focusing on this subgroup are required to determine which HiR patients may benefit from Dara-based induction and the basis for this response. A better understanding of the biology of HiR MM is required to design more potent targeted therapeutics to address this unmet clinical need.

Gagelmann, N. & Kroger, N., 2021 [2].

The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review.

Fragestellung

to systematically present the role of novel agents for consolidation therapy after autoHSCT and to identify potential future research questions.

Methodik

Population:

- newly diagnosed MM

Intervention:

- consolidation therapy after auto-HSCT

Komparator:

- no consolidation or different consolidation regimens

Endpunkte:

- response before and after consolidation, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was conducted from 1 January 2000 to 20 April 2020. Databases were initially searched on 2 May 2020, with an update on 22 May 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB; GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 citations on 12 prospective comparative studies, and 5 citations were single-arm or comparative studies with preliminary results.

Table 2 Data extracted from studies included in systematic review

Study	N	Regimen	Control	Start and duration	Induction	≥VGPR before /after consolidation	Median follow-up (m)	Median PFS (m)	OS
Bor									
Mellqvist et al. [14]	370	1.3 mg/m ² , 2 × w cycles 1 + 2, w cycles 3–6	Obs	D90, 6 cycles	Bor-naïve	40% vs. 39%/71% vs. 57%	38	27 vs. 20	3 y: 80% vs. 80%
Einsele et al. [15]	357	1.6 mg/m ² /w	Obs	D60–120, 4 cycles (35 d)	Bor-naïve 18–60 y: 29%; 61–75 y: 79%	55% vs. 58%/62% vs. 48%	51 from induction	23 vs. 17	5 y: 67% vs. 68%
Sezer et al. [16]	104	1.6 mg/m ² /w	Obs	D100, 4 cycles (35 d)	Bor-naïve: 29%	80% vs. 77%/80% vs. 68%	33	45 vs. 22	3 y: 80% vs. 79%
Thalpred									
Kalff et al. [17]	243	Thal: 100 mg/d, Pred: 50 mg	Pred	D42, 12 m	Discretion of physician*	NR/65% vs. 44%	60	32 vs. 18	5 y: 66% vs. 47%
Borthaldex/borthaldex									
Cavo et al. [18]	321	Bor: 1.3 mg/m ² d1/8/15/22; thal: 100 mg/d; dex: 40 mg d1/2/8/9/15/16/22/23	Thaldex	D90, 2 cycles (35 d)	Borthaldex vs Thalaldex	86% vs 81%/92% vs. 88%	30	Not reached vs. 32	Final analysis (7.8 y): 68% vs. 59%
Leleu et al. [19]	217	Bor: 1.3 mg/m ² IV d1/4/8/11; thal: 100 mg/d; dex: 40 mg/w	Obs	NR, 2 cycles	Borthaldex	76% vs. 64%/83% vs. 64%	30	NR	4 y: 91% vs. 84%
Horvath et al. [20]	203	Bor: SC 1.3 mg/m ² /2w; thal: 100 mg/d; pred: 50 mg	Thalpred	D30–50, 32 w	Borcydex	43% vs. 38%/69% vs. 65% (3 m)	23	32 vs. 33	NR
Borlendex									
Stadtmauer et al. [21]	660	Bor: 1.3 mg/m ² IV/SC d1/4/8/11; len: 15 mg d1–14; dex: 40 mg/d d1/8/15	Obs	D60–120, 4 cycles (21 d)	NR	NR	36	Not reached, 38 m: 58% vs. 54%	38 m: 85% vs. 84%
Cavo et al. [22]	877	Bor: 1.3 mg/m ² IV/SC d1/4/8/11; len: 25 mg d1–21; dex: 20 mg d1/2/4/5/8/9/11/12	Obs	2 cycles (28d)	Borcydex	NR	42	60 vs. 46	60 m: 77% vs. 72%
Paiva et al. [27]	458	Bor: 1.3 mg/m ² SC d1/4/8/11; len: 25 mg d1–21; dex: 40 mg d1–4/9–12	No	2 cycles (28 d)	Borlendex	Undetectable MRD 42%/48% ^b	40	36 m: 87% vs. 50% ^c	36 m: 96% vs. 88% ^c
Car									
Wester et al. [23]	111	Car: 20/27 mg/m ² , 20/36 mg/m ² , 20/45 mg/m ² , 20/56 mg/m ² d1/2/8/9/15/16; thal: 50 mg d1–28; dex: 40 mg/w	No	NR, 4 cycles (28 d)	Carthaldex	65%/86%	59	58	Median, 83 m
Gay et al. [24]	474	Car: 36 mg/m ² d1/2/8/9/15/16; len: 25 mg d1–21; dex: 20 mg d1/2/8/9/15/16/22/23	Careydex	4 cycles (28 d)	Carlendex vs. careydex	81% vs. 66%/89% vs. 76% (10 ⁻³ MRD– 58% vs. 41)	20	Immature	Immature
Ixa									
Vij et al. [25]	172	Ixa: 4 mg d1/8/15; len: 15 mg d1–21; dex: 40 mg d1/8/15	No	D120, 4 cycles	NR	76% (10 ⁻⁶ MRD– 19%)/85% (10 ⁻⁶ MRD– 27%)	NR	NR	NR
Roussel et al. [26]	46	Ixa: 3 mg d1/4/8/11; len: 25 mg d1–14; dex: 40 mg d1/4/8/11	No	Early: 2 cycles (28 d); late: 6 cycles (28 d)	Ixalendex	61%/early: 61%; late: 58%	22	NR	NR
Dara									
Moreau et al. [28]	1085	Bor: 1.3 mg/m ² d1/4 in w1 + d8/11 in w2; thal: 100 mg/d; dex: 40 mg IV/O d1/2/8/9/15/16; dara: 16 mg/kg/2w IV)	Borthaldex	D30, 2 cycles (28 d)	Dara-borthaldex vs. borthaldex	77% vs. 67%/83% vs. 78% (10 ⁻⁵ MRD– 64% vs. 44%)	19	18 m: 93% vs. 85%	Immature
Voorhees et al. [29]	207	Bor: 1.3 mg/m ² SC d1/4/8/11; len: 25 mg d1–14; dex: 20 mg d1/2/8/9/15/16; dara: 16 mg/kg IV d1	Borlendex	D60–100, 2 cycles (21 d)	Dara-borlendex vs. borlendex	87% vs. 66% (10 ⁻⁵ MRD– 21% vs. 6%)/91% vs. 73% (10 ⁻⁵ MRD– 51% vs. 20%)	22	24 m: 96% vs. 90	Immature

Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; cyclophosphamide, idarubicin, and dexamethasone; prednisone, cyclophosphamide, doxorubicin, and carmustine; and cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methylprednisolone. m, months; y, years; d, days; w, week; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; N, number of patients; MRD, minimal residual disease; VGPR, very good partial response; bor, bortezomib; thal, thalidomide; dex, dexamethasone; pred, prednisolone; len, lenalidomide; car, carfilzomib; ixa, ixazomib; dara, daratumumab; cy, cyclophosphamide; NR, not reported

Charakteristika der Population/Studien:

- The overall population comprised 5905 patients, and the median follow-up ranged 19–60 months. One study reported final results with long-term follow-up of 93 months

Qualität der Studien:

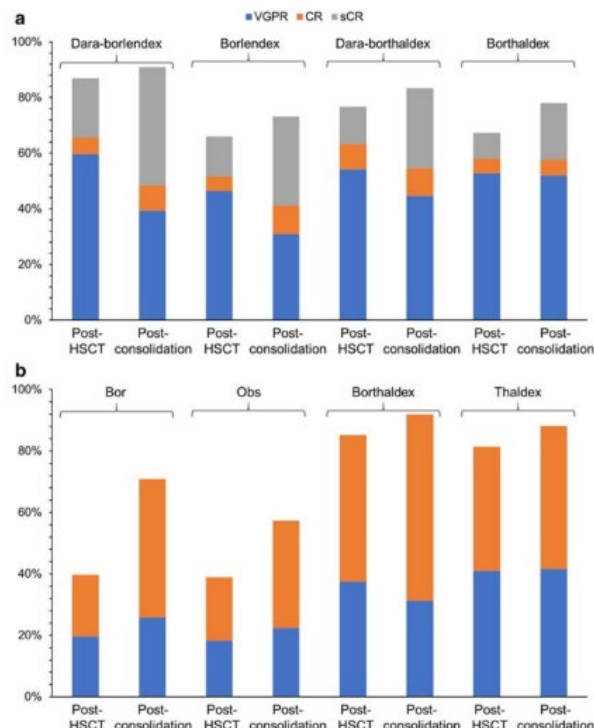
Table 1 Risk of bias assessment

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Mellqvist et al. [14]	Low	Low	High	Low	Low	Unclear
Einsele et al. [15]	Low	Unclear	High	Low	Low	Low
Sezer et al. [16]	Low	Unclear	High	Low	Low	Low
Kalff et al. [17]	Low	Low	High	Low	Low	Low
Cavo et al. [18]	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Leleu et al. [19]	High	High	Unclear	High	Unclear	High
Horvath et al. [20]	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stadtmauer et al. [21]	Low	Unclear	Unclear	High	Low	Unclear
Cavo et al. [22]	Low	Unclear	Unclear	High	Low	Unclear
Wester et al. [23]	High	Unclear	High	Low	Low	Unclear
Gay et al. [24]	Low	Unclear	High	High	High	Unclear
Vij et al. [25]	High	Unclear	High	High	High	High
Roussel et al. [26]	High	Unclear	High	High	High	High
Paiva et al. [27]	High	Unclear	Unclear	High	High	Unclear
Moreau et al. [28]	Low	Low	Unclear	High	Low	Low
Voorhees et al. [29]	Low	Low	Unclear	High	Low	Low

Studienergebnisse:

- Note: Due to the marked heterogeneity in follow-up and treatment sequence of the selected studies, the reviewers acknowledged that it was not appropriate to undertake a meta-analysis. Therefore, a descriptive review of results was performed.
- Irrespective of the regimen, deepened responses after consolidation were seen and improvements were more pronounced with multi-agent consolidation.
 - Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone improved long-term survival versus duplet consolidation, including in patients with high-risk cytogenetics.
 - The addition of daratumumab to triplet regimens yielded modestly improved responses with significantly increased rates of minimal residual disease negativity but survival results were limited by short follow-up.

Fig. 3 Responses after auto-HSCT and consolidation for different comparisons in prospective randomized studies. VGPR, very good partial response; CR, complete response; sCR, stringent complete response; Bor, bortezomib; Thal, thalidomide; Dex, dexamethasone; Len, lenalidomide; Dara, daratumumab; Obs, observation



- In high-risk MM, responses were not different, whereas progression-free survival appeared to be improved with consolidation therapy, challenging the association of response and overall outcome in this subgroup.

Fazit der Autoren

This review highlighted that responses could be deepened for most patients using novel agent consolidation after autoHSCT but varied across regimens, and that a survival benefit may be seen with long-term follow-up. The rationale for consolidation with novel agents in high-riskMMpatients remains inconclusive, since response and outcome appeared to be dissociated, and future studies should focus on patient stratification as well as consistent response assessment includingMRD status, assuring comparability which thereby enables better evidence assessment.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3,4].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 {Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), , 779 1935}

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion. / Version 1.0 – Februar 2022

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des MM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

13.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Fitte Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, insbesondere ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen <i>sollten</i> eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosistherapie erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Auch im Zeitalter der neuen Substanzen ist eine Hochdosistherapie im Anschluss an die Induktionstherapie weiter die Therapie der Wahl für geeignete Patienten, mit einem signifikanten Vorteil hinsichtlich Remissionsstatus und PFS, sowie in mehreren Studien auch für das Gesamtüberleben.

In einer Studie von Gay et al. wurde eine Konsolidierung bestehend aus 6 Zyklen RCD mit einer Hochdosistherapie mit Melphalan 200mg/m² gefolgt von einer Lenalidomidhaltigen Erhaltungstherapie verglichen. Das PFS (28,6 vs 43,3 Monate; HR 2,51, p<0,001) und 4-Jahresüberleben (73% vs. 86%; HR 2,40, p=0,004) war signifikant besser für Patienten, die eine Hochdosis erhalten hatten [268]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Palumbo et al. in der eine Konsolidierung mit MPR mit einer Hochdosis verglichen wurde [271]. In der EMN02/HO-95-Studie fand sich ein positiver Effekt der Hochdosis auf das PFS auch für eine bortezomibhaltige Induktionstherapie [267].

Attal et al. zeigten in der IFM-2009 Studie den Vorteil einer Hochdosistherapie hinsichtlich PFS auch für eine Induktionstherapie mit einer Bortezomib/Lenalidomid-Kombination und Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich allerdings bisher kein signifikanter Unterschied [272].

Metaanalysen zeigen ebenfalls einen Vorteil für das PFS sowie einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben. So fand eine Metaanalyse von Dhakal et al., in der 4 Studien verglichen wurden ein signifikant verbessertes PFS (HR 0,55 [95%CI 0,41-0,74]; p = 0,004) und einen Trend für ein verbessertes OS (HR 0,76 [95%CI 0,42-1,36]; p=0,20) [273]. Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch in einer Metaanalyse von Su et al. [269].

Auch die aktuelle EMN02/HOVON-95-Studie, die die autologe Stammzelltransplantation mit einer Konsolidierung mit VMP verglich, zeigte einen deutlichen Vorteil für die Durchführung einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation hinsichtlich des PFS (medianes PFS mit Hochdosistherapie 56,7 Monate [95%CI 49,3–64,5] vs. 41,9 Monate bei Konsolidierung mit VMP [95%CI 37,5–46,9]; HR 0,73 [95%CI 0,62–0,85]; $p=0,0001$). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren aber über alle Patienten gesehen statistisch nicht signifikant (5-Jahres OS 75,1% in der Transplantationsgruppe vs. 71,6% in der VMP-Gruppe (HR 0,90 [95%CI 0,71–1,13]; angepasstes $p=0,35$) [270].

Alle Patienten, die potentiell für eine Hochdosis in Frage kommen, sollen daher in einem Transplantationszentrum zur Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgestellt werden.

Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens

13.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Stammzellsammlung <i>sollte</i> nach 4 bis 6 Zyklen Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[317]; [318]; [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.26	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Hochdosis <i>soll</i> mit Melphalan 200 mg/m ² KOF erfolgen.
	Starker Konsens
13.28	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Hochdosistherapie <i>sollte</i> unabhängig vom Ansprechen in der Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[338]; [318]; [339]; [340]; [113] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben / Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, die unter Induktionstherapie progredient sind, <i>kann</i> , sofern zeitlich und unter Berücksichtigung der Endorganschädigung vertretbar, ebenfalls eine Hochdosistherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

13.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hochrisikopatienten (Hochrisikozytogenetik oder Stadium R-ISS III) <i>kann</i> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[270]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.31	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission, aber eine Verbesserung des Ansprechens erreicht haben, <i>kann</i> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[344]; [345]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.32	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die zweite Transplantation <i>sollte</i> vor Progress und innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Transplantation erfolgen.
	Starker Konsens

13.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Jungen Patienten mit Hochrisikomyelom (Hochrisikozytogenetik oder Plasmazellleukämie) <i>kann</i> als Teil der Erstlinientherapie eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
	Starker Konsens

Induktionstherapie:

13.39	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, <i>sollen</i> eine Induktionstherapie im Rahmen eines Hochdosiskonzepts erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[383]; [384]; [271]; [272] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie nicht ausgeschlossen ist, soll Melphalan in der Induktionstherapie vermieden werden.
	Starker Konsens
13.41	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine langfristige Induktionstherapie vor Stammzellsammlung, (> 4-6 Zyklen) soll ebenfalls vermieden werden, insbesondere wenn diese Lenalidomid oder andere immunmodulierende Substanzen enthält
	Starker Konsens
13.42	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Induktionstherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation soll einen Proteasom-inhibitor enthalten. Bortezomib ist arzneimittelrechtlich zugelassen in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) (Stand 09/2021).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[393]; [394]; [395]; [396] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie) Lebensqualität: Not reported
	Konsens
13.43	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, die potentiell transplantationsfähig sind, sollen als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[402]; [403]; [404]; [405]; [358] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie) Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Erhaltungstherapie:

13.45	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten <i>soll</i> nach HD und ASCT eine Erhaltungstherapie angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.46	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Als Erhaltungstherapie <i>soll</i> bei Standardrisikopatienten Lenalidomid gegeben werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.47	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Patienten mit initialem Kreatinin > 2mg/dl und/oder del 17p13 <i>kann</i> als Alternative zu Lenalidomid eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib angeboten werden *CAVE: nicht zugelassen
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[431]; [435]; [436]; [437]; [438] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.48	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation <i>sollte</i> spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden.
	Starker Konsens

13.49	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie <i> soll </i> mindestens 2 Jahre und sollte bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[440]; [441]; [442]; [443]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

NCCN, 2024 [6].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Multiple Myeloma: vers. 01.2025.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, insbesondere zur Fragestellung der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

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:

- K.A.

LoE/ GoR

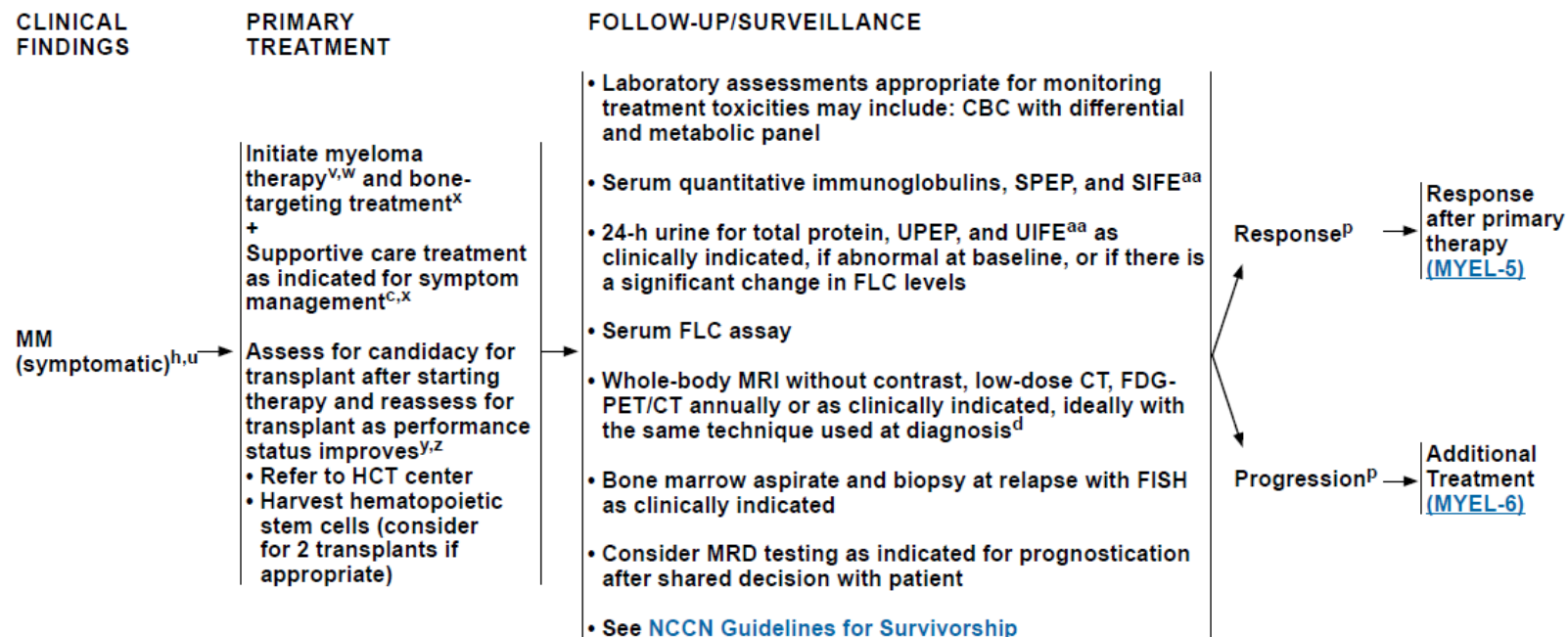
NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus ($\geq 50\%$, but $< 85\%$ support of the Panel) 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).

All recommendations are considered appropriate.

Recommendations



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

^d [Principles of Imaging \(MYEL-C\)](#).

^h [Definitions of Smoldering and Multiple Myeloma \(MYEL-A\)](#).

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

^u [Disease Staging and Risk Stratification for Multiple Myeloma \(MYEL-B\)](#).

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

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

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

^y Autologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after primary therapy to high-dose therapy and HCT. Collecting stem cells and delaying HCT is also an option. See [Discussion](#).

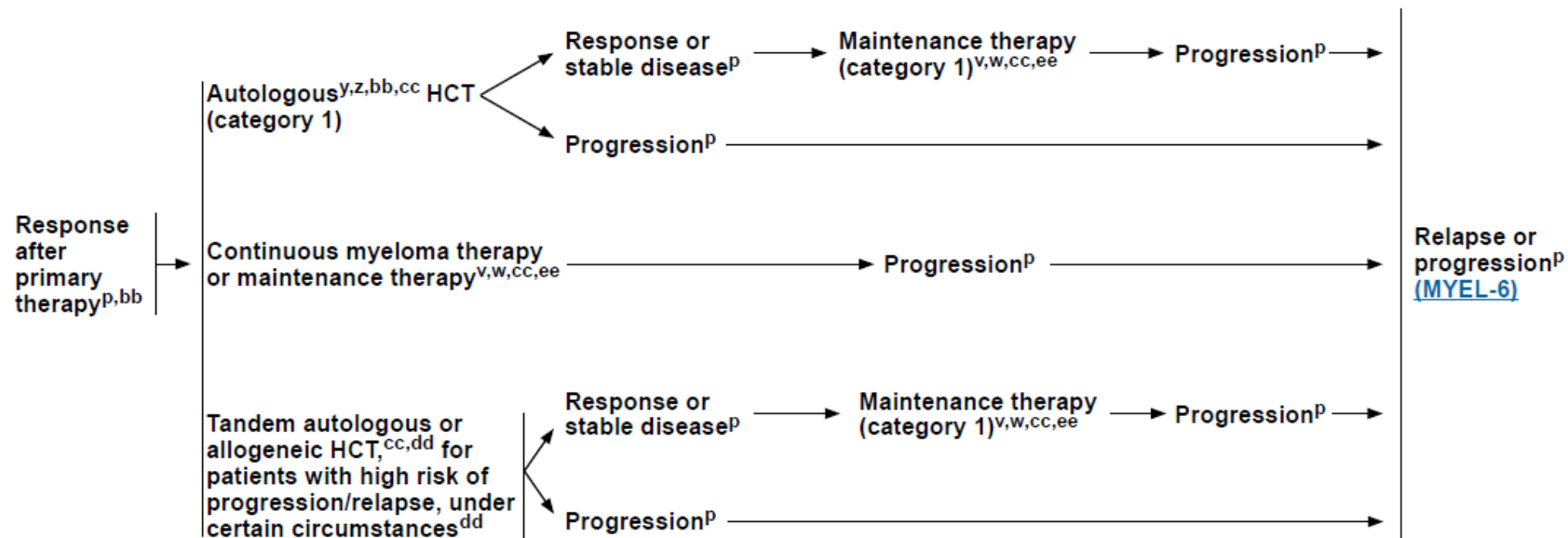
^z Renal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^{aa} Needed only if protein electrophoresis is negative during follow-up.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

MULTIPLE MYELOMA (SYMPTOMATIC)

FOLLOW-UP/SURVEILLANCE



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

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

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

^y Autologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after primary therapy to high-dose therapy and HCT. Collecting stem cells and delaying HCT is also an option. [See Discussion](#).

^z Renal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^{bb} Patients with stable disease can be considered for autologous HCT.

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

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

^{ee} The length of therapy should be balanced with toxicity and depth of response and disease status.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Isatuximab-irfc/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^{e,f} • Daratumumab/bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Daratumumab/carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib^g (VTD-PACE) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone

MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide^h (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide^{i,h} • Daratumumab/lenalidomide^{i,h}
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib ± lenalidomide^{i,h} • Ixazomib (category 2B)

^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 \(MYEL-K\)](#).

^e Preferred primarily as initial treatment in patients with acute renal insufficiency or those who have no access to proteasome inhibitor (PI)/lenalidomide/dexamethasone. Consider switching to PI/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves.

^f Treatment option for patients with renal insufficiency and/or peripheral neuropathy.

^g Generally reserved for the treatment of aggressive MM.

^h There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.

ⁱ Two drug maintenance recommended for high-risk MM

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Continued](#)

MYEL-G
1 OF 5

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 01.07.2024

#	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 July 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 01.07.2024

verwendete Suchfilter:

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])

#	Suchfrage
	OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR bi-osis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assess-ment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2019/07/01"[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 pre-print[pt])

Leitlinien in PubMed am 01.07.2024

verwendete Suchfilter:

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 (mye-loma[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 Confer-ence, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane data-base of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR pre-print[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (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. **Chong LL, Soon YY, Soekojo CY, Ooi M, Chng WJ, de Mel S.** Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103211.
2. **Gagelmann N, Kroger N.** The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review. *Ann Hematol* 2021;100(2):405-419.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** 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: 01.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** 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: 01.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
5. **Lin CM, Chang LC, Shau WY, Chen CL, Yao CY, Tien FM.** Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):446.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: vers. 01.2025 [online]. 04.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 16.10.2024]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.

[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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo