

**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: 2022-B-230-z Melphalanflufenamid**

Stand: September 2022

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

### Melphalan-Flufenamid

[in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms (≥ 4. Therapielinie)]

#### 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.

nicht angezeigt

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:

- Idecabtagen Vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

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:	
Mephalan- Flufenamid L01AA10 Pepaxti	Melflufen ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom (MM) angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.
<b>Chemotherapien</b>	
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fortgeschrittenes multiples Myelom</li> </ul>
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx	Caelyx pegylated liposomal ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>

Melphalan L01AA03 Alkeran	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristin-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiplem Myelom</li> </ul>
<b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b>	
Belantamab- Mafodotin L01XC39 Blenrep	Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib L01XX32 Velcade	Velcade als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Daratumumab L01XC24 Darzalex	Darzalex ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</li> <li>- 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.</li> <li>- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen 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 (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>

<p>Elotuzumab L01XC23 Emplicit</p>	<p>Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)</p> <p>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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).</p>
<p>Idecabtagen vicleucel N. N. Abecma</p>	<p>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.</p>
<p>Isatuximab L01XC38 Sarclisa</p>	<p>Sarclisa ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</li> <li>- in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>
<p>Ixazomib L01XX50 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>
<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid</p>	<p><u>Multiplés Myelom</u></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 L01XX42 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>	<p>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.</p>

	Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten 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.
Selinexor L01XX66 Nexpovio <sup>1</sup>	NEXPOVIO ist 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.
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin H	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e)</li> <li>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen</li> </ul>
Prednison H02AB07 Decortin	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e)</li> <li>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen</li> </ul>

<sup>1</sup> Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

## Immunstimulanzien

Interferon alfa-2b<sup>1</sup>  
L03AB05  
IntronA

### Multiples Myelom

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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2022-B-230-z (Melphalan-Flufenamid)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 11. Januar 2022



## **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.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Referenzen.....	39

## Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	glucocorticoids
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiDs	immunomodulatory drugs
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOT	Line of therapy
MAbs	monoclonal antibodies
MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network metaanalysis
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate
OS	Gesamtüberleben
RR	Relatives Risiko
PI	proteasome inhibitor
PSRF	potential scale reduction parameter
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	TRIP Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

*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 *Multiplem 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), MEDLINE (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 29.11.2021 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 724 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 acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Wang et al. 2021 [8].

Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

To analyse the efficacy and safety of combination regimens containing daratumumab in the treatment of patients with MM in order to provide reference for the selection of clinical MM treatment.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with MM

##### Intervention vs. Komparator:

- different kinds of combination regimens containing daratumumab

##### Endpunkte:

- ORR
- CR
- CR or better
- CR in patients with high-risk cytogenetics
- Neutropenia ( $\geq 3$  grade)
- Thrombocytopenia ( $\geq 3$  grade)
- Pneumonia.
- Incidence of second primary malignancy

##### Recherche/Suchzeitraum:

- between inception and 13 November 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB 2.0

##### NMA-spezifische Angaben

- If there was no statistical heterogeneity among the results of each study, a fixed-effect model was used for the meta-analysis.
- After excluding the obvious clinical heterogeneity, a random-effect model was used for the meta-analysis.

- Based on the Bayesian hierarchical model, a network meta-analysis of the outcome index was carried out.
- The convergence of the network meta-analysis was tested by the potential scale reduction parameter (PSRF). If the PSRF was closer to 1, the better the convergence efficiency was, and the higher the credibility of the model analysis conclusion was.
- A rank probability ranking chart was used to show the ranking of the outcome indicators of each intervention.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (described in 10 articles) with 4268 patients were included in the meta-analysis

### Charakteristika der Population:

- three studies focus on patients with relapsed/refractory multiple myeloma, while four studies include only patients with newly diagnosed MM

**Table 1.** Major characteristics of the seven studies included in the meta-analysis of the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma.<sup>6-12</sup>

Author	Study name	Registration number	Number of patients	Disease indication	Regimens	Median age, years	Dose of daratumumab, mg
Mateos et al. 2020 <sup>6</sup>	ALCYONE	NCT02195479	350:356	NDMM	D-VMP versus VMP	71	16
Dimopoulos et al. 2020 <sup>7</sup>	CANDOR	NCT03158688	312:154	RRMM	KdD versus Kd	–	8/16
Moreau et al. 2019 <sup>8</sup>	CASSIOPEIA	NCT02541383	543:542	NDMM	D-VTd versus VTd	58	16
Mateos et al. 2020 <sup>9</sup>	CASTOR	NCT02136134	251:247	RRMM	DVd versus Vd	64	16
Voorhees et al. 2020 <sup>10</sup>	GRIFFIN	NCT02874742	104:103	NDMM	D-RVd versus RVd	60	16
Facon et al. 2019 <sup>11</sup>	MAIA	NCT02252172	368:369	NDMM	DRd versus Rd	73	16
Dimopoulos et al. 2016 <sup>12</sup>	POLLUX	NCT02076009	286:283	RRMM	DRd versus Rd	65	16

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; D-VMP, daratumumab + bortezomib + melphalan + prednisone; VMP, bortezomib + melphalan + prednisone; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; KdD, carfilzomib + dexamethasone + daratumumab; Kd, carfilzomib + dexamethasone; D-VTd, daratumumab + bortezomib + thalidomide + dexamethasone; VTd, bortezomib + thalidomide + dexamethasone; DVd, daratumumab + bortezomib + dexamethasone; Vd, bortezomib + dexamethasone; D-RVd, daratumumab + lenalidomide + bortezomib + dexamethasone; RVd, lenalidomide + bortezomib + dexamethasone; DRd, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Rd, lenalidomide + dexamethasone.

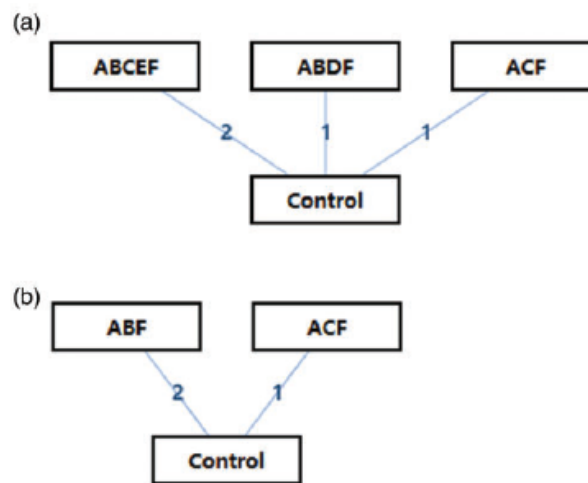
Qualität der Studien:

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Mateos et al. 2020 (ALCYONE study)	+	?	+	+	+	!
Dimopoulos et al. 2020 (CANDOR study)	+	+	+	+	+	+
Moreau et al. 2019 (CASSIOPEIA study)	?	+	+	+	+	!
Mateos et al. 2020 (CASTOR study)	?	+	+	+	+	!
Voorhees et al. 2020 (GRIFFIN study)	?	+	+	+	+	!
Facon et al. 2019 (MAIA study)	+	+	+	+	+	+
Dimopoulos et al. 2016 (POLLUX study)	+	+	+	+	+	+

+ Low risk  
? Some concerns  
! High risk

**Figure 2.** Risk of bias in the studies included in the meta-analysis of the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma.

Studienergebnisse:



**Figure 3.** Network diagram of different interventions: (a) newly diagnosed multiple myeloma; (b) relapsed/refractory multiple myeloma. A, daratumumab; B, proteasome inhibitor; C, immunomodulatory drug; D, melphalan; E, autologous stem cell transplantation; F, glucocorticoids.

**Overall**

- ORR
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the ORR in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 2.71, 95% CI 1.94, 3.77, P<0.00001) (all included studies)

- The results of a fixed-effect model meta-analysis showed that the ORR of high-risk cytogenetic patients (defined as having at least one of the following abnormalities: t(4; 14), t(14; 16), del(17p) with MM in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 3.23, 95% CI 1.69, 6.17, P=0.0004) (three studies: ALCYONE, POLLUX, CASTOR)
- CR or better
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the rate of CR or better in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 2.54, 95% CI 2.01, 3.22, P<0.00001) (all included studies)
- Neutropenia (≥3 grade):
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the incidence of neutropenia (≥grade 3) in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 1.85, 95% CI 1.41, 2.43, P<0.0001) (all included studies)
- Thrombocytopenia (≥3 grade):
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of thrombocytopenia (≥grade 3) in the daratumumab group and the control group (OR 1.35, 95% CI 0.99, 1.84) (six studies: POLLUX, CANDOR, ALCYONE, CASTOR, CASSIOPEIA, GRIFFIN)
- Pneumonia:
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the incidence of pneumonia in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 1.65, 95% CI 1.18, 2.31, P=0.003) (all included studies)
- Incidence of second primary malignancy:
  - The results of a fixed-effect model meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of second primary malignancy between the daratumumab group and the control group (OR 1.25, 95% CI 0.86, 1.83) (four studies: MAIA, ALCYONE, CASTOR, CASSIOPEIA)

#### **NDMM (ALCYONE, CASSIOPEIA, GRIFFIN, MAIA)**

- ORR
  - [...] the ORR of daratumumab + proteasome inhibitor (PI) + melphalan + glucocorticoids (GC) (relative risk [RR] 3.54, 95% CI 0.30, 42.02), daratumumab + immunomodulatory drug (IMiD) + GC (RR 3.00, 95% CI 0.26, 33.73) and daratumumab + PI + IMiD + autologous stem cell transplantation (ASCT) + GC (RR 2.55, 95% CI 0.51, 21.81) was higher than that of the control group.
- CR or better
  - In terms of CR or better, the rate of CR or better of daratumumab + IMiD + GC (RR 2.74, 95% CI 0.95, 8.19), daratumumab + PI + melphalan + GC (RR 2.49, 95% CI 0.81, 7.47) and daratumumab + PI + IMiD + ASCT + GC (RR 1.70, 95% CI 0.76, 3.70) was higher than that of the control group.

#### **RRMM (CANDOR, CASTOR, POLLUX)**

- ORR
  - [...] the ORR of daratumumab + PI + GC (RR 2.39, 95% CI 0.75, 7.20) and daratumumab + IMiD + GC (RR 3.98, 95% CI 0.78, 20.31) were higher than that of the control group. Compared with other groups, daratumumab + IMiD + GC had the highest ORR.

- CR or better
  - In terms of CR or better, the rates of CR or better of daratumumab + PI + GC (RR 3.77, 95% CI 1.32, 10.72) and daratumumab + IMiD + GC (RR 3.21, 95% CI 0.80, 13.22) were higher than that of the control group. Compared with other groups, daratumumab + PI + GC had the highest CR or better rate.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this current meta-analysis demonstrated that the combination of daratumumab improves the efficacy of patients, regardless of standard risk of high-risk patients. And Dara has acceptable security.

---

#### **Arcuri LJ et al. 2021 [1].**

Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network-meta-analysis.

#### **Fragestellung**

Due to the abundance of new treatment options for MM and the fact that direct comparisons are unlikely (at least in the short term), we conducted a network meta-analysis to review the available evidence of novel treatments for relapsed/refractory MM, in the setting of new drugs, and to identify combinations that could fare better than others.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with relapsed/refractory MM

##### Intervention:

- Vorinostat
- Panabinostat
- Pomalidomide
- Pegylated doxorubicin
- Cyclophosphamide
- Elotuzumab
- Pembrolizumab
- ASCT
- Venetoclax
- Carfilzomib
- Ixazomib
- Daratumumab
- Isatuximab
- Selinexor

##### Komparator:

- lenalidomide
- bortezomib



#### Endpunkte:

- PFS
- OS
- number of SAE (if not available: grades III/IV AE)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2007 bis Dezember 2020

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

#### NMA-spezifische Angaben

- A network meta-analysis with fixed effect, or random effects if I<sup>2</sup> was higher than 40%, was carried out and presented as table and forest plots.
- We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms into two groups: immunomodulatory-based (lenalidomide and pomalidomide) or bortezomib-based, and we were able to show that both treatments are equivalent, supporting our decision to group these categories into a single one [...] making the path for indirect comparisons shorter, which increases the power to detect differences.
- Nachträgliche Erweiterung der Kontrollintervention um pomalidomide und carfilzomib.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- After discussion, two studies with pomalidomide and one with carfilzomib in the control arm were also included.
- In brief, all but three had lenalidomide (6) or bortezomib (8) in the control arm with or without dexamethasone; one had carfilzomib and two had pomalidomide in the control arm.
- Intervention arms included vorinostat (1), panobinostat (1), pomalidomide (1), pegylated doxorubicin (1), cyclophosphamide (1), elotuzumab (1), pembrolizumab (1), autologous stem cell transplantation (ASCT, 1), venetoclax (1), carfilzomib (2), ixazomib (2), daratumumab (3), isatuximab (1), and selinexor (1).
- Intervention arms were combinations of three drugs except for two, which were a combination of carfilzomib and dexamethasone, and bortezomib and vorinostat without dexamethasone.

##### Charakteristika der Population:

- In total, 4609 patients were included in the intervention arms, and 4357 in the control arms.

**Table 1** Characteristics of the included studies

Name	Author	Intervention	Control	Ni	Ne	Median follow-up (months)	PFSi (months)	PFSc (months)	Age range	Previous therapy
VANTAGE 088	Dimopoulos, 2013	Bortezomib and vorinostat	Bortezomib	317	320	14,2	7,63	6,83	29-86	1-3
POLLUX	Dimopoulos, 2016a	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	286	283	13,5	NR	18,4	34-89	1+
ENDEAVOR	Dimopoulos, 2016b	Carfilzomib and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	464	465	11,9	18,7	9,4	NA	1+
TOURMALINE-MM1-China	How, 2017	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	57	58	20,5	6,7	4	NA	1-3
NCT00813150	Kappf, 2017	Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	46	47	24	12,6	9,9	NA	1+
ELOQUENT-2	Lonia, 2015	Elozatumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	321	325	24,5	19,4	14,9	37-91	1-3
KEYNOTE-183	Mason, 2019	Pembrolizumab, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	125	124	8,1	5,6	8,4	NA	2+
TOURMALINE-MM1	Morseau, 2016	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	360	362	14,7	20,6	14,7	30-91	1-3
DOXIL-MMY-3001	Ofowski, 2007	Pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib	Bortezomib	324	322	7,2	9	6,5	NA	1+
CASTOR	Palumbo, 2016	Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	251	247	7,4	NR	7,2	30-88	1+
OPTIMISM	Richardson, 2019	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	281	278	15,9	11,2	7,1	NA	1-3
PANORAMA1	San Miguel, 2014	Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	387	381	6	11,99	8,08	NA	1-3
ASPIRE	Stewart, 2015	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	396	396	31,9	26,3	17,6		1-3
BELLINI	Kumar, 2020	Venetoclax, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	194	97	18,7	22,4	11,5	NA	1-3
GMMG ReLApsE	Goldschmidt, 2020	ASCT, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	139	138	36,8	20,7	18,8	NA	1-3
BOSTON	Grais, 2020	Selinexor, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	195	207	14,9	13,93	9,46	NA	1-3
CANDOR	Dimopoulos, 2020	Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone	Carfilzomib and dexamethasone	312	154	17	NR	15,8	NA	1-3
ICARIA-MM	Atali, 2020	Ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	154	153	11,6	11,5	6,5	NA	1-3

\* At least 12 months after the first high-dose chemotherapy; Ni and Ne: number of patients in investigational and control arms; PFSi and PFSc: median progression-free survival in investigational and control arms; NA: not available; NR: not reached

Qualität der Studien:

	Attali, 2020	Dimopoulos, 2013	Dimopoulos, 2016a	Dimopoulos, 2016b	Dimopoulos, 2020	Goldschmidt, 2020	Grosicki, 2020	Hou, 2017	Kropf, 2017	Kumar, 2020	Loniati, 2015	Mateos, 2019	Moreau, 2016	Orlovski, 2007	Palumbo, 2016	Richardson, 2019	San Miguel, 2014	Stewart, 2015	
Selective reporting	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Random sequence generation	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	?	?	?	?	+	?	
Incomplete outcome data	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
Blinding of participants and personnel	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	
Blinding of outcome assessment	+	+	?	+	?	-	+	+	-	+	+	+	+	?	?	+	+	+	
Allocation concealment	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	+	?	?	+	+	?	

Studienergebnisse:

- PFS
  - Forest plots for PFS [...] suggest that triplet regimens containing daratumumab achieve better progression-free survival.
  - Pembrolizumab was an outlier, and PFS was actually worse with pembrolizumab.
  - Heterogeneity ( $I^2$ ) = 64%

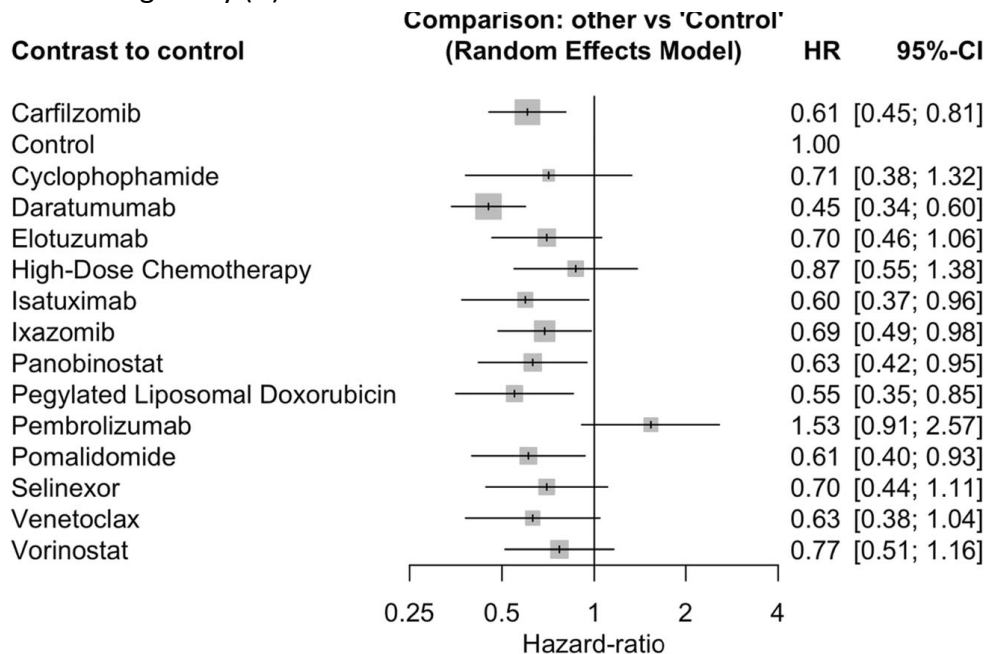




Table 2 Hazard ratios for PFS

Carfilzomib	Control	Cy	Data	Elotuzumab	High-dose chemo	Isatuzumab	Isotazomib	Pano	Pegylated liposomal doxorubicin	Pembro	Poma	Selinexor	Venetoclax
0.61 [0.45; 0.81]	Control												
0.85 [0.43; 1.69]	1.41 [0.76; 2.63]	Cy											
1.34 [0.90; 2.00]	2.21 [1.68; 2.92]	1.57 [0.79; 3.11]	Data										
0.86 [0.52; 1.43]	1.43 [0.95; 2.16]	1.01 [0.48; 2.14]	0.65 [0.39; 1.06]	Elotuzumab									
0.70 [0.40; 1.20]	1.15 [0.72; 1.82]	0.82 [0.38; 1.77]	0.52 [0.30; 0.89]	0.80 [0.43; 1.49]	High-dose chemo								
1.02 [0.58; 1.77]	1.68 [1.04; 2.70]	1.19 [0.54; 2.61]	0.76 [0.44; 1.32]	1.17 [0.63; 2.20]	1.46 [0.75; 2.83]	Isatuzumab							
0.88 [0.56; 1.38]	1.45 [1.02; 2.06]	1.03 [0.50; 2.11]	0.66 [0.42; 1.02]	1.02 [0.59; 1.74]	1.26 [0.71; 2.25]	0.86 [0.48; 1.56]	Isotazomib						
0.96 [0.58; 1.58]	1.59 [1.06; 2.38]	1.13 [0.54; 2.37]	0.72 [0.44; 1.17]	1.11 [0.62; 1.98]	1.38 [0.75; 2.56]	0.95 [0.51; 1.77]	1.09 [0.64; 1.87]	Pano					
1.10 [0.65; 1.87]	1.82 [1.17; 2.83]	1.29 [0.60; 2.77]	0.82 [0.49; 1.39]	1.27 [0.70; 2.33]	1.58 [0.84; 3.00]	1.08 [0.57; 2.08]	1.25 [0.71; 2.20]	1.15 [0.63; 2.09]	Pegylated liposomal doxorubicin				
0.40 [0.22; 0.72]	0.65 [0.39; 1.10]	0.46 [0.21; 1.04]	0.30 [0.16; 0.53]	0.46 [0.24; 0.89]	0.57 [0.28; 1.14]	0.39 [0.19; 0.79]	0.45 [0.24; 0.84]	0.41 [0.21; 0.80]	0.36 [0.18; 0.71]	Pembro			
0.99 [0.59; 1.66]	1.64 [1.07; 2.51]	1.16 [0.55; 2.48]	0.74 [0.45; 1.23]	1.15 [0.64; 2.07]	1.43 [0.76; 2.67]	0.98 [0.52; 1.85]	1.13 [0.65; 1.96]	1.03 [0.57; 1.86]	0.90 [0.49; 1.66]	2.51 [1.28; 4.91]	Poma		
0.86 [0.50; 1.48]	1.43 [0.90; 2.26]	1.01 [0.47; 2.20]	0.65 [0.38; 1.10]	1.00 [0.54; 1.85]	1.24 [0.65; 2.38]	0.85 [0.44; 1.65]	0.98 [0.55; 1.75]	0.90 [0.49; 1.66]	0.78 [0.42; 1.48]	2.19 [1.09; 4.36]	0.87 [0.47; 1.63]	Selinexor	
0.96 [0.54; 1.72]	1.59 [0.96; 2.63]	1.13 [0.51; 2.51]	0.72 [0.40; 1.28]	1.11 [0.58; 2.13]	1.38 [0.70; 2.74]	0.95 [0.47; 1.89]	1.09 [0.59; 2.02]	1.00 [0.52; 1.91]	0.87 [0.45; 1.70]	2.43 [1.18; 5.01]	1.11 [0.56; 2.19]	Venetoclax	
0.79 [0.48; 1.30]	1.30 [0.86; 1.95]	0.92 [0.44; 1.94]	0.59 [0.36; 0.96]	0.91 [0.51; 1.62]	1.13 [0.61; 2.09]	0.77 [0.41; 1.45]	0.90 [0.52; 1.53]	0.82 [0.46; 1.46]	0.71 [0.39; 1.30]	1.99 [1.03; 3.85]	0.79 [0.44; 1.43]	0.82 [0.43; 1.56]	

Comparisons are columns against rows. For example, HR of carfilzomib, compared with control, is 0.61 (first column, second row). Cy: cyclophosphamide; Dara: daratumumab; Pano: panobinostat; Poma: pomalidomide; HDT: high-dose therapy (autologous stem-cell transplantation); Pembro: pembrolizumab; Poma: pomalidomide. In bold are statistically significant results

- OS
  - more potent therapies lead to better survival (HR = 0.83; 95CI 0.76–0.90)
  - Heterogeneity ( $I^2$ ) = 0%

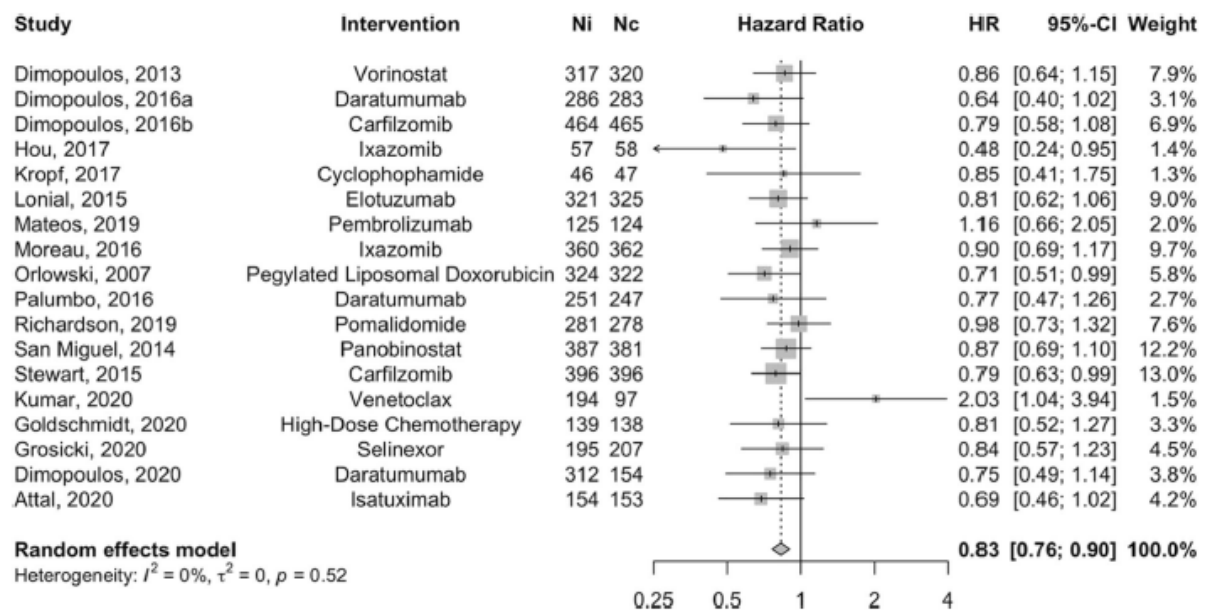
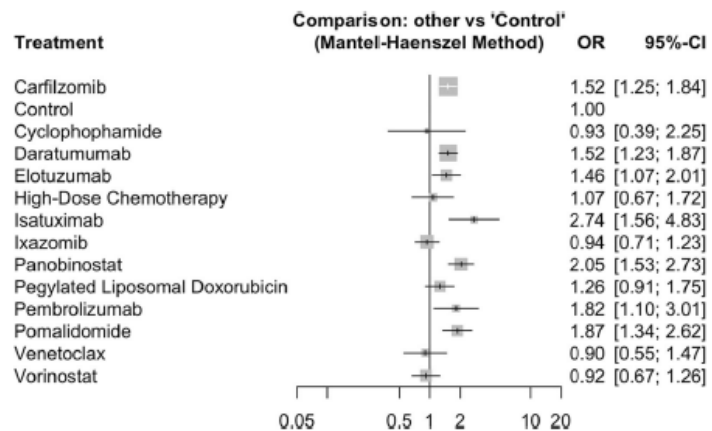


Fig. 4 Standard forest plot for OS

- SAE
  - Seventeen studies reported data on SAE and one only one, grade III-IV AE.
  - Heterogeneity ( $I^2$ ) = 0%

Fig. 5 Network meta-analysis forest plot for SAE



**Table 3** Ranking of investigational agents

Treatment	<i>P</i> score for PFS		<i>P</i> score for OS		<i>P</i> score for SAE	
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12
Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3
Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA	
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5
Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4
Pembrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11

The *P* score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE: serious adverse event; NA: not available

- Sensitivitätsanalysen:
  - We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms by immunomodulatory agent-based (IMiD/ lenalidomide or pomalidomide) or proteasome-inhibitorbased (bortezomib or carfilzomib). Daratumumab remained the best treatment regarding PFS, followed by pegylated liposomal doxorubicin, carfilzomib, and isatuximab. For the overall survival, the best treatments, in order, were pegylated doxorubicin, daratumumab, isatuximab, and carfilzomib.
  - HR for bortezomib in the control arms, compared with lenalidomide or pomalidomide in the control arms, was 1.02 (95CI 0.62–1.70) for PFS and 1.06 (95CI 0.76–1.47).

Treatment	PFS	OS
daratumumab	0,974	0,784
pld	0,781	0,794
isatuximab	0,769	0,755
carfilzomib	0,726	0,638
pomalidomide	0,646	0,367
panobinostat	0,599	0,539
venetoclax	0,596	0,025
elotuzumab	0,566	0,569
ixazomib	0,544	0,524
cy	0,459	0,554
selinexor	0,454	0,581
vorinostat	0,325	0,557
ASCT	0,303	0,557
IMiD	0,156	0,24
PI	0,094	0,304
pembrolizumab	0,008	0,212

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results show that triplet regimens containing daratumumab or pegylated liposomal doxorubicin could be preferred over other regimens in relapsed/refractory MM.

### *Kommentare zum Review*

- weiterführende spezifische Details zum statistischen Vorgehen werden nicht berichtet
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien in der Tabelle der Studiencharakteristika

---

### **Giri S et al., 2020 [3].**

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis.

#### **Fragestellung**

To measure PFS associated with adding daratumumab to backbone MM regimens among patients with HRMM.

#### **Methodik**

##### Population:

- newly diagnosed or relapsed or refractory HRMM

##### Intervention/Komparator:

- backbone MM regimens vs. the same regimen plus daratumumab

##### Endpunkte:

- PFS, OS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, clinical trials registries, and meeting libraries were searched from inception to January 2, 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 phase 3 trials were eligible, including 3 trials for newly diagnosed MM (2528 patients; 358 with HRMM) and 3 trials for relapsed or refractory MM (1533 patients; 222 with HRMM)

### Qualität der Studien:

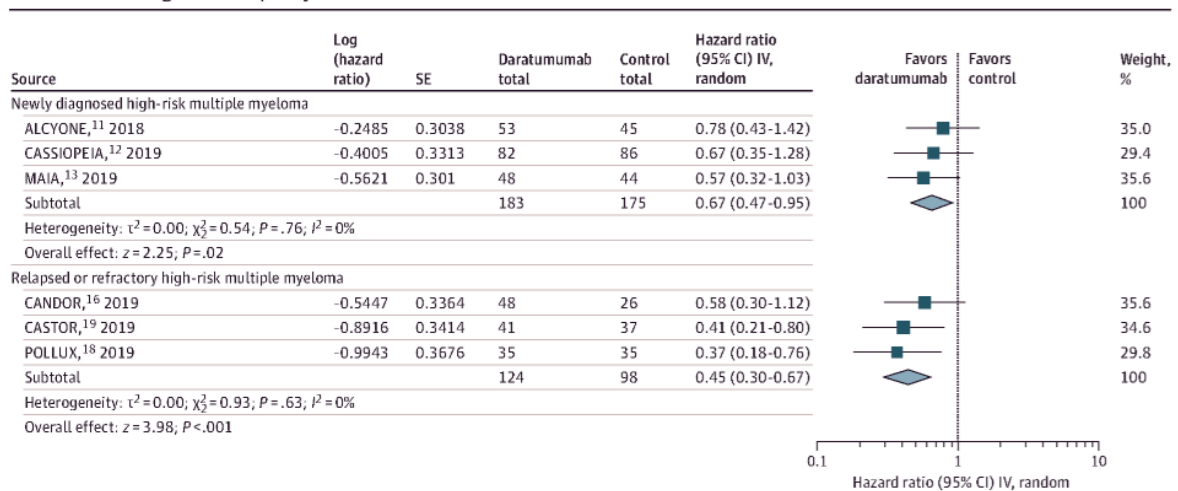
Five of 6 studies had a low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 83%) and allocation concealment (selection bias, 83%). For the CANDOR study,<sup>16</sup> the risk of bias could not be evaluated owing to the availability of limited published data in abstract form only.<sup>16</sup> All included studies were open-label studies and none reported blinding of outcome assessment, potentially indicating the presence of detection bias, although 3 studies (MAIA,<sup>10</sup> CASTOR,<sup>14</sup> and POLLUX<sup>15</sup>) reported using a validated computer algorithm to evaluate treatment response and progression. All included studies had a low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias) (eFigure in the Supplement). All studies reported survival analysis using intention-to-treat analysis and response rates and toxic effect results with per-protocol analysis.

### Studienergebnisse:

#### PFS:

- The addition of daratumumab to backbone regimens was associated with improved PFS among patients with relapsed or refractory standard or high risk MM.

Figure 2. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With High-risk Multiple Myeloma

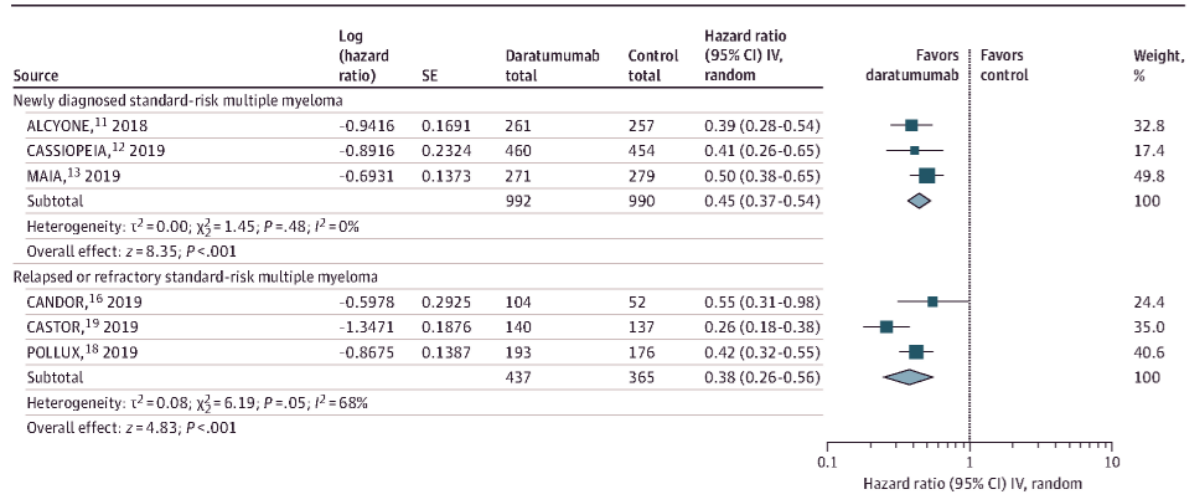


Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizontal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.



Figure 3. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With Standard-Risk Multiple Myeloma



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizontal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

### OS:

Among the included studies, mature overall survival data stratified by cytogenetic group were only available for the ALCYONE study,<sup>9</sup> with less-pronounced benefits associated with daratumumab among patients with HRMM (HR, 0.91; 95% CI, 0.50-1.65) than in patients with SRMM (HR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69). Therefore, we were unable to report pooled overall survival data.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This study suggests that incorporating daratumumab to backbone regimens may be associated with improved PFS among patients with newly diagnosed HRMM or relapsed or refractory HRMM.

### Kommentare zum Review

- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien nicht beschrieben
- Ergebnisse vergleichbar mit Kiss et al. 2021 [4]

---

**Ball S et al., 2020 [2].**

Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.

**Fragestellung**

to perform a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing carfilzomib-based with non-carfilzomib-based treatment regimens in MM to definitively characterize the risk of kidney toxicity with carfilzomib.

**Methodik**

Population:

- patients with MM

Intervention:

- carfilzomib-based regimens

Komparator:

- non-carfilzomib-based regimens

Endpunkte:

- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinical Trials.gov databases from inception through March 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs with 2954 patients (1486 in carfilzomib arms and 1468 in control arms)
- All studies except CLARION were performed in patients with relapsed/refractory MM

Charakteristika der Population:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien:
  - ASPIRE: 1-3 (median 2)
  - ENDEAVOR: 1-3 (median 2)
  - FOCUS: 3-17 (median 5)
  - CLARION: 0

**Table 1** Characteristics of studies included in the final analysis

Study name	ASPIRE		ENDEAVOR		FOCUS		CLARION	
Author, year	Stewart, 2015		Dimopoulos, 2015		Hajek, 2017		Facon, 2019	
Disease phase	RRMM		RRMM		RRMM		NDMM	
Prior lines of treatment	1–3 (median, 2)		1–3 (median, 2)		3–17 (median, 5)		0	
Carfilzomib Dose	20/27 mg/m <sup>2</sup>		20/56 mg/m <sup>2</sup>		20/27 mg/m <sup>2</sup>		20/36 mg/m <sup>2</sup>	
Schedule	Twice weekly		Twice weekly		Twice weekly		Twice weekly	
Infusion length	10 min		30 min		10 min		30 min	
Study arm	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control
Age at diagnosis (years), median (range)	64 (38–87)	65 (31–91)	65 (35–89)	65 (30–88)	63 (32–85)	66 (43–81)	72 (42–89)	72 (43–91)
Regimen used	KRd	Rd	Kd	Vd	K	Steroids ± Cy	KMP	VMP
Median duration of treatment	88 weeks	57 weeks	39.9 weeks	26.8 weeks	16.3 weeks	10.7 weeks	52.3 weeks	52.1 weeks
Total no. of patients	392	389	463	456	157	153	474	470

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; KRd, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; Rd, lenalidomide-dexamethasone; Kd, carfilzomib-dexamethasone; Vd, bortezomib-dexamethasone; Cy, cyclophosphamide; KMP, carfilzomib-melphalan-prednisone; VMP, bortezomib-melphalan-prednisone

### Qualität der Studien:

- All trials were open label. Masking of outcome assessment was performed in two trials (ASPIRE and ENDEAVOR).

### Supplementary Appendix C

Trial, Author, Year	Random Sequence Generation (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Masking/ Blinding of Participant and Personnel (Performance Bias)	Masking/ Blinding of Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Data)	Selective Reporting (Reporting Bias)	Other Bias
<b>ASPIRE; Stewart, 2015</b>	+	+	-	+	+	+	?
<b>ENDEAVOR; Dimopoulos, 2015</b>	+	+	-	+	+	+	+
<b>FOCUS; Hajek, 2017</b>	+	+	-	-	+	?	?
<b>CLARION; Facon, 2019</b>	+	+	-	?	+	?	?

+: Low risk of Bias  
 -: High risk of bias  
 ?: Risk of bias unclear

### Studienergebnisse:

- The cumulative rate of kidney toxicities in the carfilzomib arms was 21.3% for all grades and 8.3% for grades 3–5 toxicities, with acute kidney injury being the predominantly reported event.
- Patients receiving a carfilzomib-based regimen had a significantly higher risk of total kidney toxicity compared with those in the control arms, with pooled RR of 1.79 (95% CI, 1.43–2.23,  $p < 0.001$ ) and 2.29 (95% CI, 1.59–3.30;  $p < 0.001$ ), for all grades and grades 3–5 toxicities, respectively. Despite adjustment for the duration of exposure in

treatment arms, pooled incidence rate ratios (IRR) for kidney toxicity was significantly increased in the carfilzomib arm compared with control (pooled IRR of 1.28 for all grades and 1.66 for grades 3–5 toxicity)

- Subgroup analysis treatment setting (newly diagnosed vs. relapsed/ refractory MM): No statistically significant subgroup effect.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, our study will guide clinicians in counseling patients and estimating kidney toxicity risk with carfilzomib-based regimens. Since carfilzomib can lead to improvement in kidney function in patients with myeloma-related kidney impairment and the pharmacokinetics are not impacted by the degree of kidney dysfunction, risk-benefit profile should be assessed pragmatically. For example, if the underlying kidney dysfunction is mostly driven by the light chain burden, it would be reasonable to administer carfilzomib-based combination regimens in the appropriate clinical context and closely monitor kidney function. Future studies should prospectively characterize the trajectory and pathophysiology of kidney toxicities with carfilzomib and identify patient-related, disease-related, and treatment-related risk factors for severe kidney AEs.

### *Kommentare zum Review*

- Bezogen auf die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sind im vorliegenden AWG 2 Studien (ASPIRE, ENDEAVOR) relevant
- Siehe Shah et al. 2018 [7] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR)

---

### **Shah et al., 2018 [7].**

Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials.

Siehe ebenso

### **Fragestellung**

We analysed efficacy of Carf in RRMM patients and performed various subgroup analyses to understand effects of different doses of Carf (high vs. standard) and regimens (monotherapy vs. combination) into response rates as well as adverse events. We also performed subgroup analyses to evaluate efficacy of Carf in high risk cytogenetics and different ISS stages. Furthermore, we analyzed commonly reported adverse events including cardiotoxicity with respect to different doses of Carf.

### **Methodik**

#### Population:

- patients who relapsed after receiving  $\geq 1$  previous lines of therapy which usually included Bort, Len and/or Thal.

#### Intervention:

- carfilzomib

#### Komparator:

- nicht spezifiziert

### Endpunkte

- OS,
- PFS, the median duration of treatment, median time to overall response, the median duration of overall response
- Adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- search of PubMed, Web of Science, and clinical trial registry, keine expliziten Angaben zum Suchzeitraum
- We also searched abstracts from American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology conferences.
- included only prospective trials published prior to January 2017

### Qualitätsbewertung der Studien

- Cochrane Collaboration's tools

## Ergebnisse

### Anzahl an Studien:

- 14 (3 RCT with 2036 enrolled patients; 11 single-arm studies)

### Charakteristika der Studien

Hier Darstellung auf RCTs beschränkt

Author, Year	Regimen used	Carf dosing (mg/m <sup>2</sup> )	Median age (years)	Patients analyzed, n
Dimopoulos MA <i>et al.</i> , 2016	Carf, Dexa	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 56	65	464
(ENDEAVOR)	Bort, Dexa		65	465
Hajek R <i>et al.</i> , 2017	Carf	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	63	157
(FOCUS)	Pred or Dexa		66	158
Stewart AK <i>et al.</i> , 2015	Carf, Len, Dexa	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	64	396
(ASPIRE)	Len, Dexa		65	396

### Qualität der Studien:

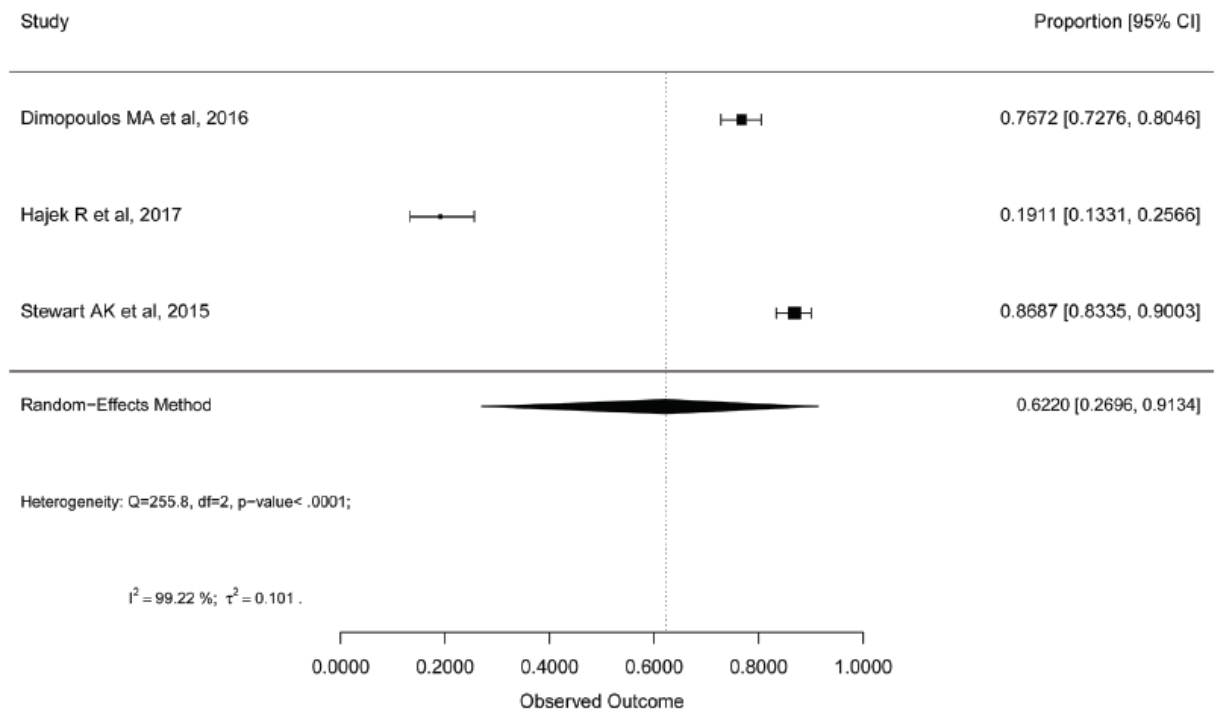
- Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

### Studienergebnisse: (nur RCTs)

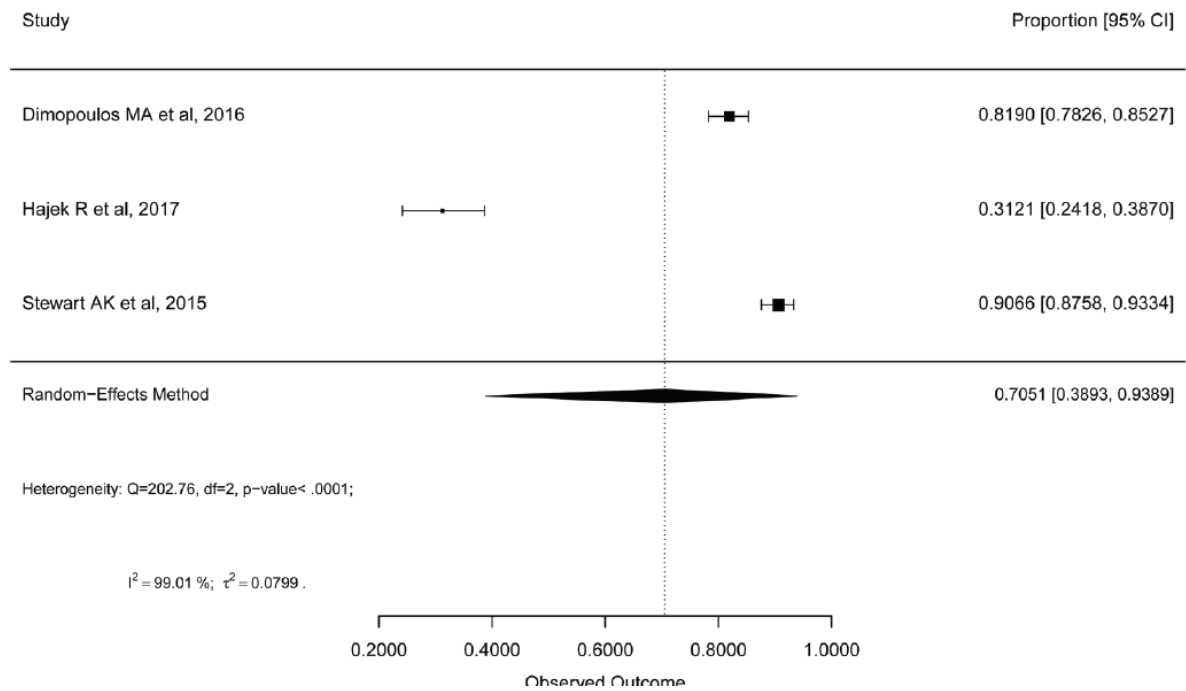
- OS: median OS in Carf groups varied from 10–47.6 months

Author, Year	Median OS (mos)
Dimopoulos MA <i>et al.</i> , 2016 (ENDEAVOR)	47.6 24.3
Hajek R <i>et al.</i> , 2017 (FOCUS)	10.2 10
Stewart AK <i>et al.</i> , 2015 (ASPIRE)	NA NA

- ORR



- Clinical benefit rate (nur RCTs)



- AE

**Table 5: Odds ratio (OR) calculations for common adverse events comparing events in Carf versus control groups from phase III trials**

Adverse events	No. of trials	Total events, <i>N</i>	Total pts, <i>N</i>	<i>I</i> <sup>2</sup> statistics	OR (95% CI)	<i>P</i> -value
<b>Hematological</b>						
Anemia	3	336	2036	55.78	1.12 (0.78–1.62)	0.53
Thrombocytopenia	3	267	2036	8.72	1.16 (0.88–1.53)	0.28
Neutropenia	2	250	1107	60.47	0.93 (0.50–1.74)	0.81
<b>Non-hematological</b>						
Neuropathy	3	70	2036	65.46	0.54 (0.18–1.65)	0.28
Renal toxicity	3	90	2036	56.46	1.85 (0.93–3.67)	0.07
Fatigue	2	112	1721	25.82	0.97 (0.62–1.51)	0.87
Diarrhea	2	80	1721	51.76	0.64 (0.33–1.27)	0.20
Nausea	2	13	1244	0	1.60 (0.51–4.99)	0.41
Upper respiratory infection	2	23	1721	0	2.28 (0.93–5.61)	0.07
Pyrexia	3	28	2036	0	4.13 (1.61–10.58)	0.001
Pneumonia	1	29	315	0	0.50 (0.22–1.11)	0.08
Cardiotoxicity	3	61	2036	0	2.04 (1.31–3.17)	0.002
Hypertension	3	64	2036	0	3.33 (1.98–5.60)	<0.0001

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval

### Fazit der Autoren

Carf produces significantly better responses with acceptable safety profile in RRMM patients. Combination regimens and higher dose Carf offers better response with no significant extra toxicity. Its efficacy is regardless of cytogenetics or disease stage. Incidences of cardiotoxicity and hypertension seem higher with Carf

*Kommentare zum Review*

- Ergebnisdarstellung für die Synopse auf RCTs (n=3) beschränkt.
- Keine Informationen zur Anzahl an Vortherapien im Review berichtet
- Siehe Ball et al. 2020 [2] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR) → hier ebenfalls Anzahl der vorherigen Therapielinien enthalten
- Effektschätzer nur für Response-Endpunkte berichtet, Daten zu OS nur deskriptiv berichtet
- Klinische Heterogenität bzgl. Intervention und Kontrolle zw. den Studien; Sehr hohe stat. Heterogenität zwischen den Studien; gepoolte Effektschätzer nicht vertrauenswürdig, Betrachtung der Einzelstudienresultate



### 3.3 Leitlinien

**Mikhael J et al., 2019 [5].**

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

#### **Leitlinienorganisation/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: Col-Management entsprechend der ASCO Conflict of Interest Policy; All funding for the administration of the project was provided by ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt
- Konsensusprozess: informal consensus
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität geplant

##### Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

##### LoE/GoR

- Strength of evidence: The quality of the total body of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence in the available evidence.

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment is primarily based on the strength of the available evidence for each recommendation and it is an indication of the Expert Panel's confidence in its guidance or recommendation. However, where evidence is lacking, it also affords panels the opportunity to comment on the strength of their conviction and uniformity of their agreement that the recommendation represents the best possible current guidance.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
<b>Strong</b>	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
<b>Moderate</b>	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
<b>Weak</b>	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Type of Recommendation	Definition
<b>Evidence based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
<b>Informal consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
<b>No recommendation</b>	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

## Recommendations

### TRANSPLANT-ELIGIBLE POPULATION

#### **Clinical Question 1: What criteria are used to assess eligibility for ASCT?**

- Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)
- Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

### TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION

#### **Clinical question 6: What are the response goals following initial therapy for transplant-ineligible patients, and in patients with relapsed disease?**

- Recommendation 6.1. The goal of initial therapy for transplant-ineligible patients should be achievement of the best quality and depth of remission (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.2. Depth of response for all patients should be assessed by IMWG criteria regardless of transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support change in type and length of therapy based on depth of response as measured by conventional IMWG approaches or MRD (Type: informal consensus; Evidence quality: low, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendations 6.4. Upon initiation of therapy, one should define patient-specific goals of therapy. Quality of-life assessment (including symptom management and tolerability of treatment) should be assessed at each visit to determine if the goals of therapy are being maintained/met, and this should influence the intensity and duration of treatment. Redefining the goals prospectively, based on response, symptoms, and quality of life, is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).  
Recommendation 6.5. It is recommended that patients be monitored closely with consideration of dose modifications based on levels of toxicity, neutropenia, fever/infection, tolerability of adverse effects, performance status, liver and kidney function, and in keeping with the goals of treatment. (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

### RELAPSED DISEASE

#### **Clinical Question 7: What factors influence choice of first relapse therapy?**

- 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) in combination with a steroid (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong),**

Hintergrund:

The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies<sup>53,55,58,95,107,112</sup> as well as meta-analyses<sup>10,17,21,26,31</sup> have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.<sup>58</sup> In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,<sup>55,107</sup> elotuzumab,<sup>53</sup> carfilzomib,<sup>58</sup> ixazomib,<sup>95</sup> and panobinostat<sup>112</sup> have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.<sup>75</sup> Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,<sup>17,21,26,31,58</sup> and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS<sup>52</sup> in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,<sup>44</sup> number of prior therapy lines,<sup>94</sup> or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.<sup>94</sup> Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

**The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear.** Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.<sup>9,10,24,31,60</sup> **Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).**

**Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat<sup>112</sup> may also be considered.**

- 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 transplant eligible 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).**

#### **Clinical Question 8: How does risk status influence therapy in myeloma (newly diagnosed and relapse)?**

- 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 PI based 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).

### Referenzen zur Empfehlung 7.3:

- van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al: Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 35:1312-1319, 2017
- Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* 1:455-466, 2017
- Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 20:1-10, 2015
- Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S: Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8020)
- Ruggeri K, Maguire A, Schmitz S, et al: Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. *Blood* 23:2103, 2015
- Sun Z, Zheng F, Wu S, et al: Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:249-255, 2017
- Zhang T, Wang S, Lin T, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 8:34001-34017, 2017
- Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31:1368-1374, 2017
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al: Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 178:896-905, 2017
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016
- Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017
- Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017
- Kropff M, Vogel M, Bisping G, et al: Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: A randomized phase III study. *Ann Hematol* 96:1857-1866, 2017
- Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al: Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31:115-122, 2017

95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016

107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016

112. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* 127:713-721, 2016.

---

**National Collaborating Centre for Cancer, 2016 (last updated: 2018) [6].**

*Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. Full guideline February 2016.

**Leitlinienorganisation/Fragestellung:**

This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt;
- 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:

- Up to 8<sup>th</sup> June 2015

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- For each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.

GoR:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

**Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE**

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

All procedures were fully compliant with NICE methodology as detailed in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012).

#### Sonstige methodische Hinweise:

Die LL enthält zudem Empfehlungen aus NICE technology appraisals (TA), die nicht im Rahmen der LL-Entwicklung abgeleitet wurden. Sie wurden in Übereinstimmung mit den NICE-Guidelines zur Entwicklung klinischer Leitlinien in diese Leitlinie aufgenommen. Die TA unterliegen einer regelmäßigen Aktualisierung.

#### **Recommendations**

*Please note: NICE has a suite of technology appraisal guidance on myeloma either published or in development. These published technology appraisals (TA) cover NICE's position in relation to primary disease treatment, salvage therapy for relapsed myeloma and consolidation/maintenance therapy after primary management. The recommendations in this guideline complement the existing technology appraisals, giving further guidance in addition to the technology appraisals where myeloma-related subgroups are not included.*

##### 6.1.1 First autologous stem cell transplantation

- Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.
- Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.

Evidence: low-moderate quality of evidence

##### 6.1.2 Allogeneic stem cell transplantation

- Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.
- When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:
  - whether the person has chemosensitive disease
  - how many previous lines of treatment they have had
  - whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available
  - how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age
  - the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival
  - improving outcomes with other newer treatments
  - the person's understanding of the procedure and its risks and benefits.
- Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available

Evidence:



The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether allogeneic stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients.

No evidence was identified for the outcomes treatment related morbidity, health-related quality of life, adverse events, patient reported outcome measures and patient/carer/family acceptability

When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression free survival to be the most important quality of the evidence was very low to low for all outcomes

## 11 Managing relapsed myeloma

### 11.1 first relapse

- Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:
  - the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]
- People currently receiving bortezomib monotherapy who do not meet the criteria in the recommendation above should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 ([www.nice.org.uk/TA129](http://www.nice.org.uk/TA129)), based on APEX trial: Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(24):2487-2498

### 11.2 Second autologous stem cell transplant

- Offer a second autologous stem cell transplant to people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
  - completed re-induction therapy without disease progression and
  - had a response duration of more than 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Consider a second autologous stem cell transplant for people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
  - completed reinduction therapy without disease progression and
  - had a response duration of between 12 and 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Be aware that people with relapsed myeloma are more likely to be suitable for a second autologous stem cell transplant if they have:
  - had a good response to the first autologous stem cell transplant
  - a lower International Staging System (ISS) stage
  - not had many prior treatments
  - good overall fitness, based on resilience, frailty and performance status
  - no adverse fluorescence in-situ hybridisation (FISH) results.

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression-free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability,

adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether second autologous stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients with relapsed/refractory myeloma.

Of these, evidence was identified for overall survival and progression-free survival. Evidence was also reported for time to progression in one study. When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression-free survival to be the most important as these are most clinically meaningful.

There was moderate quality evidence for time to progression and very low to moderate quality evidence for overall survival and progression free survival.

### 11.3 Subsequent therapy

- **Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies**

Evidence: based on TA 171 Lenalidomid, NICE 2009; [www.nice.org.uk/TA171](http://www.nice.org.uk/TA171)

- **People currently receiving lenalidomide for the treatment of multiple myeloma, but who have not received two or more prior therapies, should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.**
- **Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib, and whose disease has progressed on the last therapy**

Based on NICE TA 338 ([www.nice.org.uk/TA338](http://www.nice.org.uk/TA338))

**Please Note: guidanceTA338 has been updated and replaced by NICE technology appraisal guidance 427. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>):**

- **Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse; that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.**

#### Information regarding genetic abnormalities

- **FISH:** *Thirty four studies were identified that investigated the prognostic value of FISH. Thirty one studies examined genetic abnormalities in newly diagnosed myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on patient survival (PFS and/or OS) and three studies examined genetic abnormalities in smouldering myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on time to progression to active myeloma.*

*The most common genetic abnormalities assessed were: t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), del(1p), 1q gains, del(p53) and hyperdiploidy.*

*(... ) The Guideline Committee noted that the evidence had shown the standard risk abnormalities t(11;14) and hyperdiploidy were markers of not having high-risk disease. Because they indicate standard as opposed to high-risk disease, the group made a recommendation to consider the use of FISH to identify these markers as knowing this information can be helpful in discussing prognosis with patients.*

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 26.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.11.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab]

#	Suchfrage
	OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.11.2021

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[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab])
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
8	(((#7) AND ("2016/11/01"[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])))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.11.2021**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *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. **Arcuri LJ, Americo AD.** Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol* 2021;100(3):725-734.
2. **Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R.** Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2020;99(6):1265-1271.
3. **Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al.** Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1-8.
4. **Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrovsky 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.
5. **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.
6. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
7. **Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al.** Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget* 2018;9(34):23704-23717.
8. **Wang Y, Li Y, Chai Y.** Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021;49(8):3000605211038135.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-230-z**

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaft*

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

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

Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch ausgesprochen heterogene Krebserkrankung. Erstes Ziel der Behandlung einer symptomatischen Myelompatient\*in ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen bzw. der Vermeidung des Entstehens neuer Krankheitsfolgen. Dies erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Bislang ist das MM meist eine inkurable Erkrankung, die Therapie ist überwiegend eine kontinuierliche Therapie.

Das Kollektiv der Patient\*innen, die mindestens drei vorherige Therapien einschl. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.

Grundsätzlich ist die Prognose der Patient\*innen trotz der Fortschritte, die in den vergangenen Jahren in der Behandlung erzielt wurden, eingeschränkt. Patient\*innen, die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär sind, haben eine mediane Überlebensprognose von unter 10 Monaten. Es besteht weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe.

## Kontaktdaten

### *Fachgesellschaft*

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt\*innen unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Selinexor). Bei fortgeschrittenen Rezidiven können auch konventionelle Zytostatika (Bendamustin, Cyclophosphamid, liposomales Doxorubicin) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

### Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen zu diesem Thema nur in einzelnen Aspekten, aber nicht grundlegend geändert.

### Stand des Wissens

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [3, 4].

Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelompatient\*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter



<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft</i></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.</p>
<p>Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Neben der Verhinderung einer weiteren Progression ist das langfristige Ziel die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.</p> <p>Darüber hinaus hat sich die Nomenklatur aktuell geändert: Noch vor 2 Jahren wurde eine Therapie nach Bortezomib und einem Immunmodulator als Drittlinientherapie bezeichnet. Durch die Integration der Kombinationen Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason und vor allem die Kombination Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason als erste Vierfachtherapie in den Standard der Erstlinientherapie muss die frühere Drittlinientherapie jetzt als Zweitlinientherapie eingesetzt und als solche bezeichnet werden. Transparenter ist hier eine Beschreibung der Art der Vortherapien bzw. ihre Definition anhand der Substanzklassen anstelle einer formalen Definition.</p> <p>Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.</p> <p>Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie</p>

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaft*

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

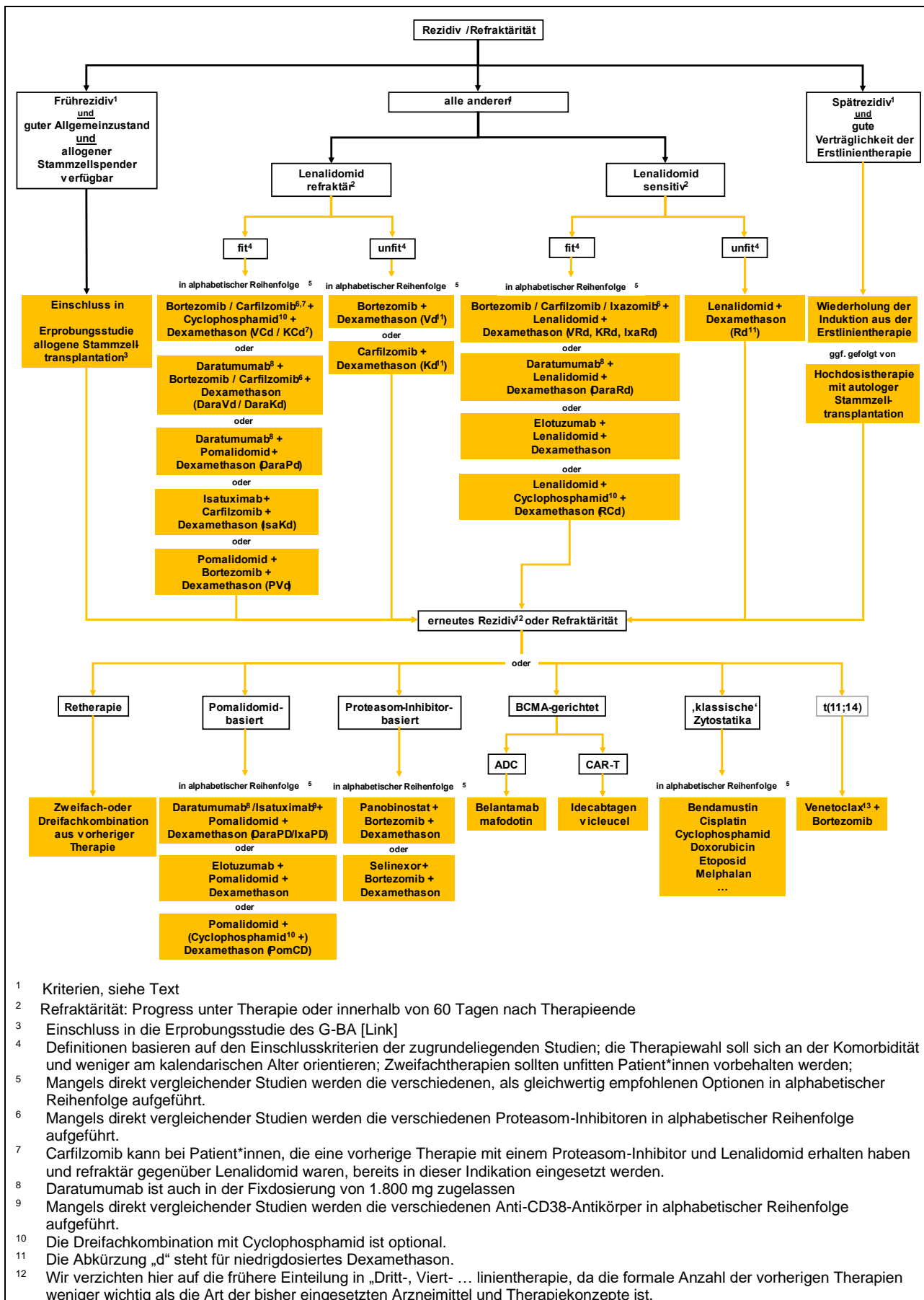
Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, d. h. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombinationen nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie, ggf. einschließlich einer Erhaltungstherapie. Eine Übersicht über die aktuellen Therapieempfehlungen gibt Abbildung 1, untere Zeile:

**Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms [1]**



1 Kriterien, siehe Text  
 2 Refraktärität: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende  
 3 Einschluss in die Erprobungsstudie des G-BA [Link]  
 4 Definitionen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; Zweifachtherapien sollten unfitten Patient\*innen vorbehalten werden;  
 5 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen, als gleichwertig empfohlenen Optionen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.  
 6 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Proteasom-Inhibitoren in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.  
 7 Carfilzomib kann bei Patient\*innen, die eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, bereits in dieser Indikation eingesetzt werden.  
 8 Daratumumab ist auch in der Fixdosierung von 1.800 mg zugelassen  
 9 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Anti-CD38-Antikörper in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.  
 10 Die Dreifachkombination mit Cyclophosphamid ist optional.  
 11 Die Abkürzung „d“ steht für niedrigdosiertes Dexamethason.  
 12 Wir verzichten hier auf die frühere Einteilung in „Dritt-, Viert- ... linientherapie, da die formale Anzahl der vorherigen Therapien weniger wichtig als die Art der bisher eingesetzten Arzneimittel und Therapiekonzepte ist.

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft</i></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.</p>
<p><sup>13</sup> Venetoclax/Bortezomib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (Off-Label-Use).</p> <p>Die aktuellen Daten für wirksame Therapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid.</li><li>○ Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib.</li><li>○ Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus der Erstlinientherapie bei Patient*innen mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; als Orientierung ist eine Remissionsdauer von &gt;2 Jahren geeignet.</li></ul> <p>Neue, in dieser Indikation zugelassene Substanzen und Kombinationen sind (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Patient*innen mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% [5, 6].</li><li>○ Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [7].</li><li>○ Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der Zulassungsstudie mit 140 rezidivierten/refraktären Patient*innen und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [8].</li><li>○ Isatuximab führte bei Patient*innen mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [9].</li></ul>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft</i></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [10].</li><li>○ Pomalidomid führte in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [11]. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität.</li><li>○ Selinexor führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [12].</li><li>○ Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [13].</li><li>○ Venetoclax/Bortezomib hat bei Patient*innen mit Nachweis einer Translokation t11;14 eine besonders hohe Wirksamkeit [14].</li><li>○ Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [15], Cyclophosphamid, Doxorubicin [16] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Velcade/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation und Plasmazell-Leukämie.</li></ul> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im obigen Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.</p> <p><u>Referenzen</u></p>

<p><b>Kontakt Daten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft</i></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.</p>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <a href="http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom">http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom</a></li><li>2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096">10.1093/annonc/mdx096</a></li><li>3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5">10.1016/S1470-2045(14)70442-5</a></li><li>4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: <a href="https://doi.org/10.14694/EDBK_159009">10.14694/EDBK_159009</a></li><li>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 21:207-221, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0">10.1016/S1470-2045(19)30788-0</a></li><li>6. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer 127: 4198-4212, 2021. DOI: <a href="https://doi.org/10.1002/cncr.33809">10.1002/cncr.33809</a></li><li>7. Dimopoulos M, Dytfield D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379:1811-1822, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762">10.1056/NEJMoa1805762</a></li><li>8. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: decabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 384:705-716, 2021. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850">10.1056/NEJMoa2024850</a></li><li>9. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 397:2361-2371, 2021. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4">10.1016/S0140-6736(21)00592-4</a></li><li>10. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1195-1206, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1">10.1016/S1470-2045(14)70440-1</a></li></ol>

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft</i></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.</p>
<ol style="list-style-type: none"><li>11. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 20:781-794, 2019. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4">10.1016/S1470-2045(19)30152-4</a></li><li>12. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 381: 727–738, 2019. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455">10.1056/NEJMoa1903455</a></li><li>13. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 396:1563-1573, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3">10.1016/S0140-6736(20)32292-3</a></li><li>14. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <i>ASH 2021, Abstract 84, Blood 138 Suppl 1, 2021.</i> <a href="https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html">https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html</a></li><li>15. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone-- a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 132:205-212, 2006. DOI: <a href="https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4">10.1007/s00432-005-0074-4</a></li><li>16. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol.</i> 25:3892–3901, 2007. DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460">10.1200/JCO.2006.10.5460</a></li></ol>