



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: 2023-B-247 Isatuximab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA	
Isatuximab [neu diagnostiziertes Multiplem Myelom, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V): - Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) Beschluss vom 18. März 2022 - Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) Beschluss vom 22. März 2019 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use): Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)
4. 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:	
Isatuximab L01FC02 Sarclisa	<u>Anwendungsgebiet:</u> Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Chemotherapien	
Bendamustin L01AA09 Bendamustin Kabi	Primärtherapie bei multiplem Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid oder Bortezomib-haltigen Regimen ausschließt.
Carmustin L01AD01 Carmustin-ratiopharm (generisch)	Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Melphalan L01AA03 Alkeran (generisch)	Multiples Myelom (Plasmozytom)

Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade® (generisch)	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b ¹ L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin®H (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin® (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-247 (Isatuximab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	10
3.3 Leitlinien	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRD	Cyclophosphamid, Revlimid [Lenalidomid], Dexamethason
Cri	credibility interval
CTD	Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason
Dara-RD	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason
Dara-VMP	Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NDMM	newly diagnosed multiple myeloma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTEMM	non-transplant eligible patients with multiple myeloma
OR	Odds Ratio
RD	Lenalidomid plus Dexamethason
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEMM	transplant eligible patients with multiple myeloma
TRIP	Turn Research into Practice Database
VMP+D	Bortezomib, Melphalan, Prednison + Daratumumab
VRD	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
VTMP	Bortezomib, Thalidomid, Melphalan, Prednison
WHO	World Health Organization

1 Indikation

in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 674 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 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Piechotta V et al., 2019 [8].

Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis.

Fragestellung

To compare the effectiveness of different combinations of one or more novel agents (bortezomib, lenalidomide, thalidomide) as treatment of adults with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) to generate a clinically meaningful treatment ranking according to their efficacy and safety and to inform an application for the inclusion of these medicines into the WHO's list of essential medicines.

Methodik

Population:

We included trials involving adults according to the definition in the studies (usually ≥ 18 years of age), with a newly confirmed diagnosis of multiple myeloma, irrespective of type and stage of cancer and gender.

Intervention/Komparator:

We included trials that included participants receiving a combination therapy of selected immunomodulatory drugs and/or proteasome inhibitors (bortezomib (V)*, lenalidomide (R)**, thalidomide (T)) in combination with a glucocorticoid (dexamethasone (D), or prednisone (P)) or a glucocorticoid and alkylating agent (cyclophosphamide (C)), or melphalan (M)) in at least one treatment arm for first-line treatment of transplant-ineligible myeloma patients.

* V stands for 'Velcade®', the proprietary name of bortezomib.

** R stands for 'Revlimid®', the proprietary name of lenalidomide.

Nowadays, the recommended treatment for adults with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) is either a double- or a triple-drug combination therapy (Kumar 2018; Moreau 2017), consisting of:

immunomodulatory drug (R or T) in combination with a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

proteasome inhibitor (V) in combination with a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

immunomodulatory drug (R or T) in combination with proteasome inhibitor (V), and a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

Regimens, which include either an immunomodulatory drug or a proteasome inhibitor will be referred to as double-drug combinations. We will refer to triple-drug combinations, when a immunomodulatory drug and a proteasome inhibitor is included in the regimen.

Endpunkte:

Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Grade 3 or 4 adverse events (AEs)* (with a special focus on polyneuropathy, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, thromboembolism, and infections), Serious adverse events (SAEs), Withdrawals due to AEs, Quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL and MEDLINE, conference proceedings and study registries on 14 February 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

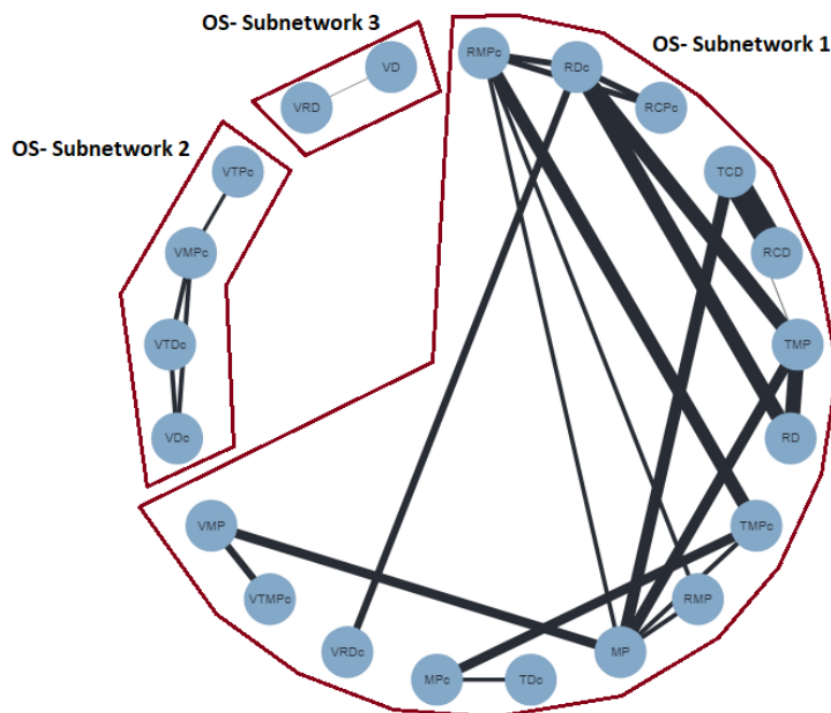
- 25 studies (148 references) comprising 11,403 participants and 21 treatment regimens

Qualität der Studien:

- Risk of bias was generally high across studies due to the open-label study design

Studienergebnisse:

Figure 3. Network graph for outcome overall survival. Any two treatments are connected by a line when there is at least one study comparing the two treatments. Line width: number of patients



- Overall survival (OS):
 - o Evidence suggests that treatment with RD (HR 0.63 (95% confidence interval (CI) 0.40 to 0.99), median OS 55.2 months (35.2 to 87.0)); TMP (HR 0.75 (95% CI 0.58 to 0.97), median OS: 46.4 months (35.9 to 60.0)); and VRDc (HR 0.49 (95% CI 0.26 to 0.92), median OS 71.0 months (37.8 to 133.8)) probably increases survival compared to median reported OS of 34.8 months with MP (moderate certainty).
 - o Treatment with VMP may result in a large increase in OS, compared to MP (HR 0.70 (95% CI 0.45 to 1.07), median OS 49.7 months (32.5 to 77.3)), low certainty).

Figure 4. Forest plot for the outcome OS. (a) OS- Subnetwork 1. Reference treatment: MP. (b) OS- Subnetwork 2. Reference treatment: VMPC. Treatments are ordered by P-Score (descending)

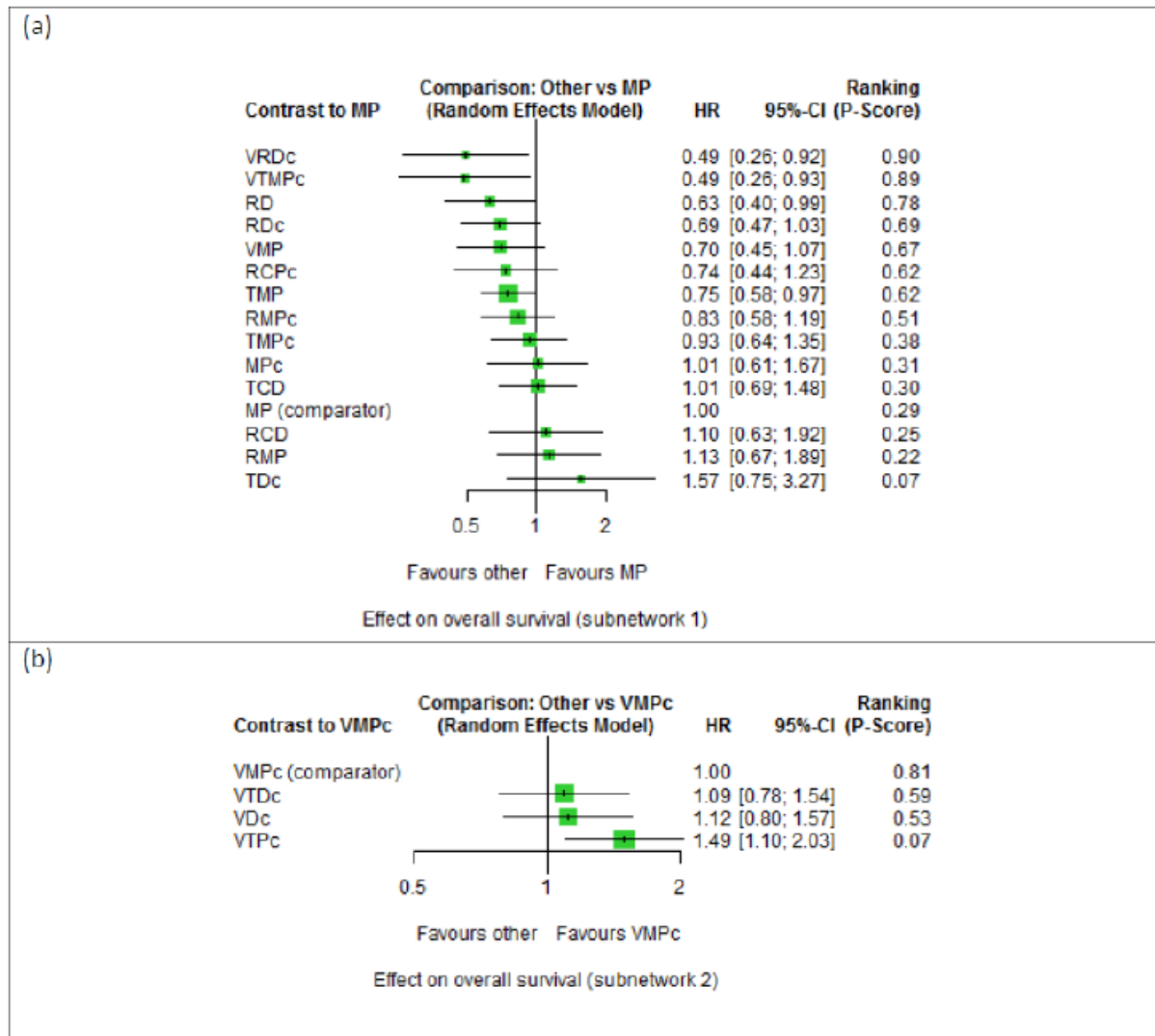
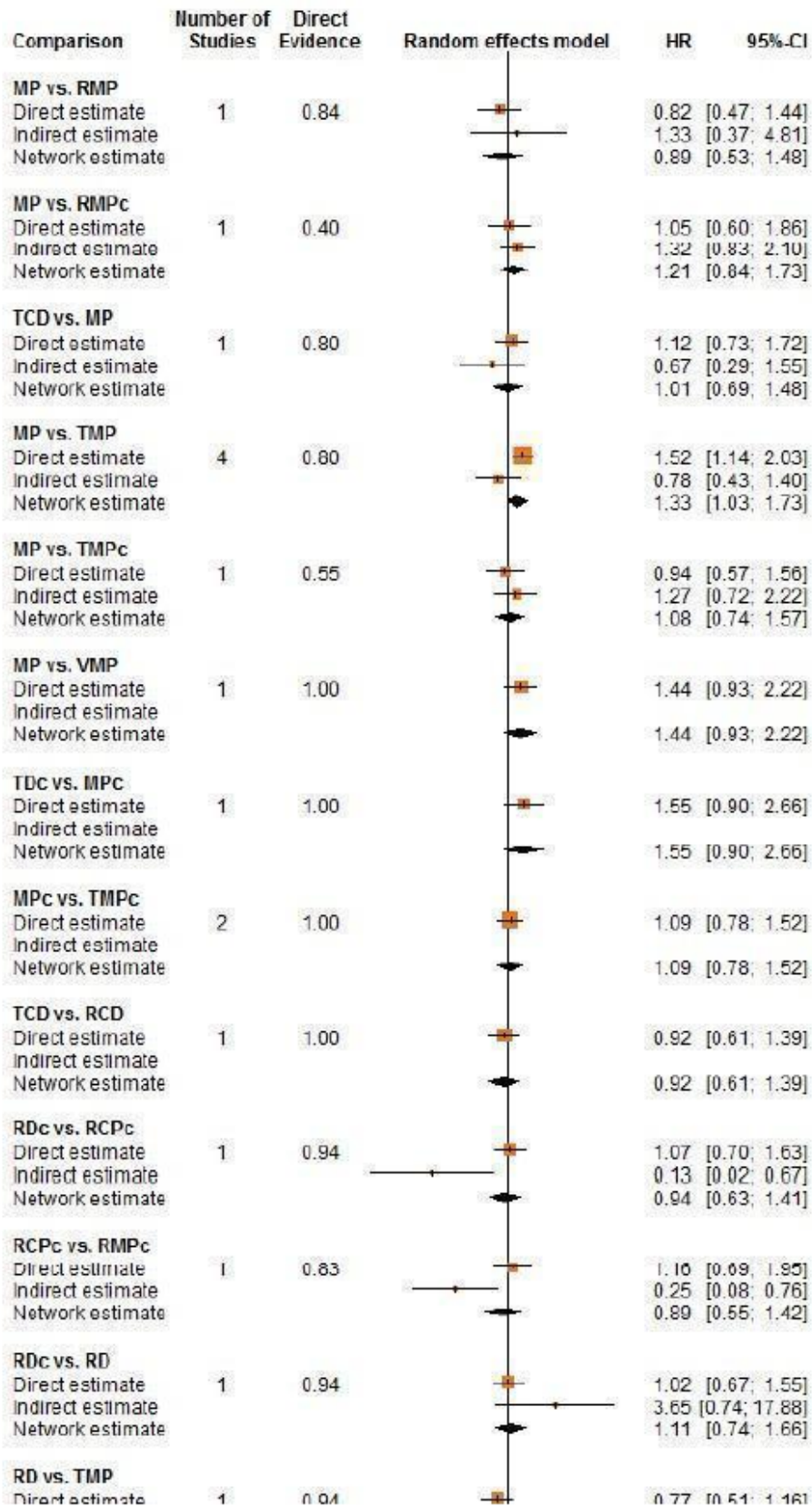


Figure 5. _ Local approach to check inconsistency - comparison of direct and indirect estimate for closed loops in OS Subnetwork 1



- Progression-free survival (PFS):
 - Treatment with RD (HR 0.65 (95% CI 0.44 to 0.96), median PFS: 24.9 months (16.9 to 36.8)); TMP (HR 0.63 (95% CI 0.50 to 0.78), median PFS: 25.7 months (20.8 to 32.4)); VMP (HR 0.56 (95% CI 0.35 to 0.90), median PFS: 28.9 months (18.0 to 46.3)); and VRDc (HR 0.34 (95% CI 0.20 to 0.58), median PFS: 47.6 months (27.9 to 81.0)) may result in a large increase in PFS (low certainty) compared to MP (median reported PFS: 16.2 months).
- Adverse events
 - The risk of polyneuropathies may be lower with RD compared to treatment with MP (RR 0.57 (95% CI 0.16 to 1.99), risk for RD: 0.5% (0.1 to 1.8), mean reported risk for MP: 0.9% (10 of 1074 patients affected), low certainty). However, the CIs are also compatible with no difference or an increase in neuropathies.
 - Treatment with TMP (RR 4.44 (95% CI 1.77 to 11.11), risk: 4.0% (1.6 to 10.0)) and VMP (RR 88.22 (95% CI 5.36 to 1451.11), risk: 79.4% (4.8 to 1306.0)) probably results in a large increase in polyneuropathies compared to MP (moderate certainty).
 - No study reported the amount of participants with grade ≥ 3 polyneuropathies for treatment with VRDc.
 - VMP probably increases the proportion of participants with serious adverse events (SAEs) compared to MP (RR 1.28 (95% CI 1.06 to 1.54), risk for VMP: 46.2% (38.3 to 55.6), mean risk for MP: 36.1% (177 of 490 patients affected), moderate certainty).
 - RD, TMP, and VRDc were not connected to MP in the network and the risk of SAEs could not be compared.
 - Treatment with RD (RR 4.18 (95% CI 2.13 to 8.20), NMA-risk: 38.5% (19.6 to 75.4)); and TMP (RR 4.10 (95% CI 2.40 to 7.01), risk: 37.7% (22.1 to 64.5)) results in a large increase of withdrawals from the trial due to adverse events (high certainty) compared to MP (mean reported risk: 9.2% (77 of 837 patients withdrew)). The risk is probably slightly increased with VMP (RR 1.06 (95% CI 0.63 to 1.81), risk: 9.75% (5.8 to 16.7), moderate certainty), while it is much increased with VRDc (RR 8.92 (95% CI 3.82 to 20.84), risk: 82.1% (35.1 to 191.7), high certainty) compared to MP.
- Quality of life
 - QoL was reported in four studies for seven different treatment regimens (MP, MPc, RD, RMP, RMPc, TMP, TMPc) and was measured with four different tools. Assessment and reporting differed between studies and could not be meta-analysed. However, all studies reported an improvement of QoL after initiation of anti-myeloma treatment for all assessed treatment regimens.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Considering all 21 comparisons in this network meta-analysis, continuous treatment with VRD (bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone) or VTMP (bortezomib plus thalidomide melphalan and prednisone) showed the highest survival benefits, compared to MP (melphalan and prednisone). RD (lenalidomide and dexamethasone) and TMP (thalidomide melphalan and prednisone) also considerably improved overall survival (OS), respectively compared to MP. However, treatment combinations of bortezomib, lenalidomide and thalidomide also substantially increase incidence of adverse events (AEs), and lead to a higher risk of treatment discontinuation. [...] Clinicians in the field should individually evaluate, with their patients, whether the increase in OS achieved with the novel drug combinations is outweighed by the increase in harms including the increase in risk of polyneuropathies.

3.2 Systematische Reviews

Giri S et al., 2020 [2].

Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Several treatment options are available for the management of older adults with newly diagnosed patients with Multiple Myeloma (MM) who are ineligible for hematopoietic cell transplantation (tiMM).

Methodik

Population:

- newly diagnosed patients with tiMM (ineligible for hematopoietic cell transplantation)

Intervention/ Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE und EMBASE; bis November 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochran's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=27
- 3 phase II studies [14–16] and 24 phase III studies
- All but two studies defined tiMM as age ≥ 65 years

Charakteristika der Population:

- All but two studies defined tiMM as age ≥ 65 years
- The different study regimens were as follows: 1) Dexamethasone (Dex) 2) Dexamethasone-Interferon alpha (Dex_IFN) 3) Melphalan 100 (MEL100), 4) Melphalan Dexamethasone (Mel_DexD) 5) Melphalan Prednisone (MP) 6) Thalidomide Dexamethasone (TD) 7) Continuous Lenalidomide Dexamethasone (RD) 8) Lenalidomide Dexamethasone for 18 cycles (RD18) 9) Bortezomib Dexamethasone (VD) 10) Melphalan Prednisone Thalidomide (MPT) 11) Melphalan Prednisone Thalidomide followed by Thalidomide maintenance (MPT_T) 12) Melphalan Prednisone Lenalidomide (MPR) 13) Melphalan Prednisone Lenalidomide followed by Lenalidomide maintenance (MPR_R) 14) Cyclophosphamide Prednisone Lenalidomide (CPR) 15) Cyclophosphamide Thalidomide Dexamethasone (CTD) 16) Bortezomib Melphalan Prednisone (VMP) 17) Daratumumab Lenalidomide Dexamethasone (Dara_RD) 18) Bortezomib Thalidomide Prednisone (VTP) 19) Bortezomib Thalidomide Dexamethasone (VTD) 20) Bortezomib Lenalidomide Dexamethasone (VRD) 21) Bortezomib Melphalan Prednisonep Siltuximab

(VMP_Siltuximab) 22) Bortezomib Melphalan Prednisone Thalidomide followed by Bortezomib Thalidomide maintenance (VMPT_VT) 23) Bortezomib Melphalan Prednisone followed by Lenalidomide Dexamethasone in a sequential (VMP_RD_seq) or 24) alternating regimen (VMP_RD_alt) and 25) VMP plus Daratumumab (VMP_Dara).

Table 1
Summary characteristics of clinical trials.

Trial name or author/year	Experimental	Control	Number of patients (Exp/Ctrl)	Median age; years(range)	Female %	ISS III %	Median follow up (months)	Primary end point
IFM 95-01/2006	MP*	Dex vs Mel_Dex vs Dex_IFN	122/127/118/121	70 (NA)	49%	NA	82.8	OS
IFM 01-01/2006	MPT*	MP	113/116	78.5 (75-89)	54%	32.2%	47.5	OS
GIMEMA/2006	MPT-T*	MP	167/164	72 (NR)	46%	NA	38.3 vs 37.7	RR/EFS
IFM 99-06/2007	MPT*	MP vs Mel100	125/196/126	NR	46%	30.9%	51.5	OS
MM003/2008	TD*	Dex	235/235	65 (38-83)	49.4%	NA	18	ORR
VISTA/2008	VMP*	MP	304/295	71 (48-91)	50%	34.4%	60.1	TTP
HOVON49/2009	MPT-T*	MP	165/168	72 (65-87)	44%	27.1%	39	EFS
Ludwig / 2009	TD	MP	145/143	72 (54-86)	50%	67%	28.1	PFS
NMSG / 2010	MPT-T*	MP	182/175	74 (NA)	44%	42.2%	42	OS
PETHEMA / 2010	VMP	VTP	130/130	73 (NA)	NA	33.4%	32	ORR
S0232 / 2010	RD*	Dex	97/95	54 (NA)	43.8%	26.0%	47.2	PFS
GIMEMA0305/ 2010	VMPT-VT*	VMP	254/257	71 (NA)	50.7%	25.5%	23.2	PFS
TMSG / 2011	MPT*	MP	58/57	70 (NA)	46%	41.7%	23	ORR/ Toxicity Undear
Sacchi / 2011	MPT*	MP	64/54	77 (66-89)	53%	27%	30	ORR/PFS/OS
MRC-IX / 2011	CTD*	MP	426/423	73 (57-89)	44.3%	44.1%	44	PFS
MM-015 / 2012	MPR_R*	MPR vs MP	152/153/154	71 (65-92)	50.3%	49.9%	30	PFS
FIRST / 2014	RD*	RD18 vs MPT	535/541/547	73 (40-92)	47%	41.6%	67	PFS
San-Miguel / 2014	VMP_Siltuximab	VMP	52/54	70 (48-90)	NA	53.7%	22	ORR
UPFRONT / 2015	VMP	VD vs VTD	167/168/167	73 (NR)	50%	33.6%	42.7	PFS
E1A06 / 2015	MPR_R	MPT_T	152/154	76 (54-92)	45.4%	31.2%	40.7	PFS
HOVON87 / 2016	MPR_R	MPT_T	319/318	72 (60-91)	45.7%	26.3%	36	PFS
GEMO / 2016	MPT	CTD vs TD	32/32/18	71 (NA)	56.1%	40.5%	37.5	ORR
EMN01 / 2016	MPR_R	CPR vs RD	218/222/222	73 (NA)	52.8%	27.1%	39	PFS
Mateos / 2016	VMP_RD_seq	VMP_RD_alt	118/115	74 (NA)	NA	31.8%	30.3	PFS/toxicity
S0777 / 2017	VRD*	RD	242/229	63 (NA)	41.6%	33.3%	55	PFS
ALCYONE / 2018	VMP_Dara*	VMP	350/356	71 (40-93)	NA	38.4%	27.8	PFS
MAIA / 2019	Dara_RD*	RD	368/369	73 (45-90)	47.9%	29.4%	28	PFS

Exp/Ctrl, Experiment/Control arm; ISS, International staging system; OS, overall survival; PFS, progression free survival; EFS, event free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to progression.
* Identifies superior regimen within each study based on the primary endpoint. Lack of asterisk indicates that there was no clear superior regimen among the various arms of the trial based on the primary endpoint.

Qualität der Studien:

- Of the 27 studies, 19 had low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 70%) and 20 in allocation concealment (selection bias, 74%). All but four studies were open label studies and blinding of outcome assessment was done by nine studies (detection bias, 33%).
- All studies had low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias)

Studienergebnisse:

- Our network-meta-analysis suggested that triplets and quadruplet combination regimens were highly effective compared to single agents or doublet therapies.
- The four most effective regimens in terms of PFS included VMP_Dara (SUCRA 0.960) followed by Dara_RD, (SUCRA 0.847), VMPT_VT (SUCRA 0.834) and VRD (SUCRA 0.734).
- For overall survival, after updating recently published mature OS data from ALCYONE trial [31], VMP_Dara ranked the highest (SUCRA 0.908) followed by VRD (SUCRA 0.854) and Dara_RD (SUCRA 0.783), with the caveat that mature overall survival data was not yet available for Dara-RD regimen from the MAIA trial.
- Lastly, in terms of ORR, the top three regimens included VMP_Dara (SUCRA 0.955), Dara_RD (0.939) and VRD (SUCRA 0.819) (Table 2).

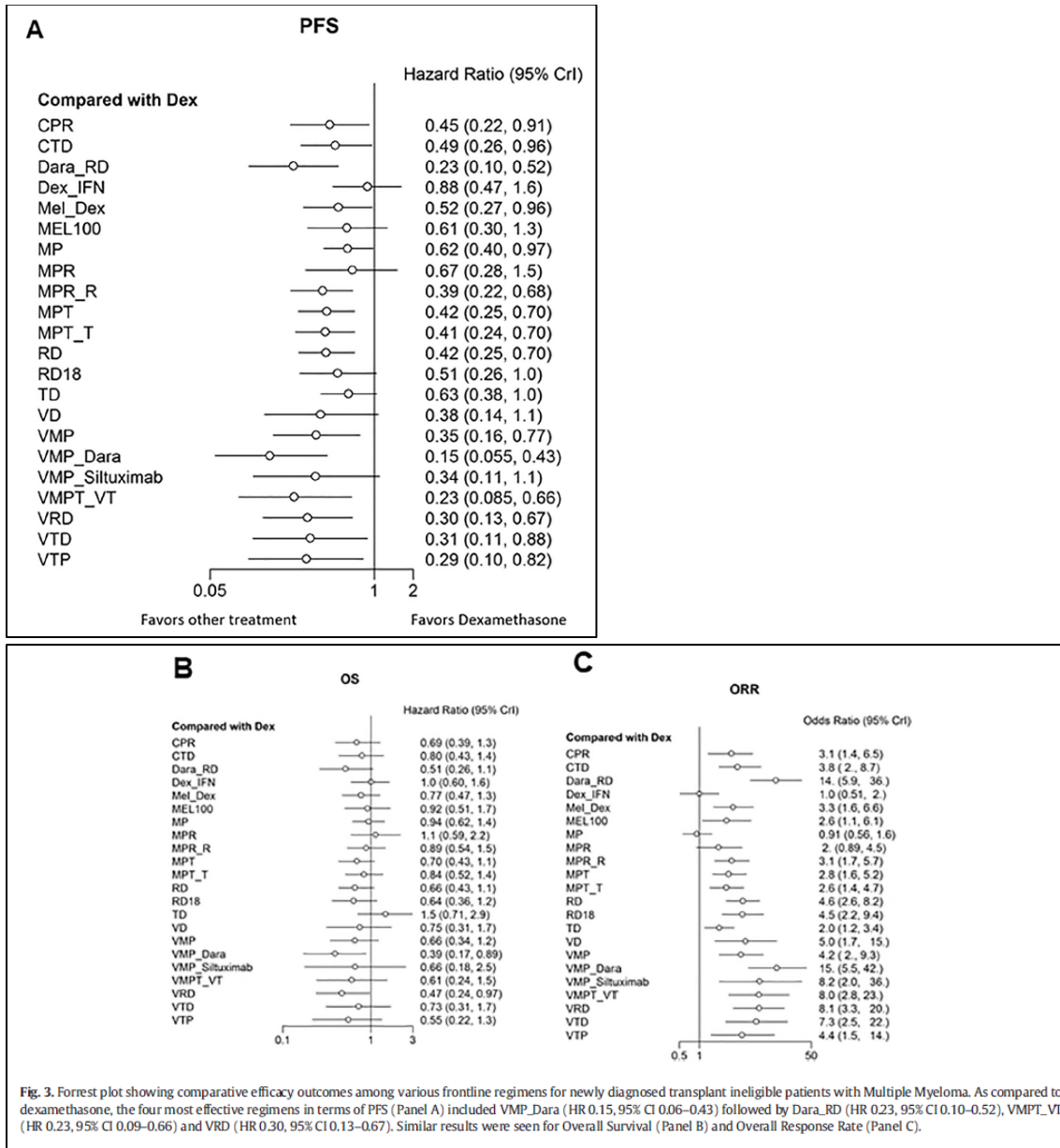
Table 2

Treatments ranked by the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). Treatments with higher values of SUCRA are more beneficial.

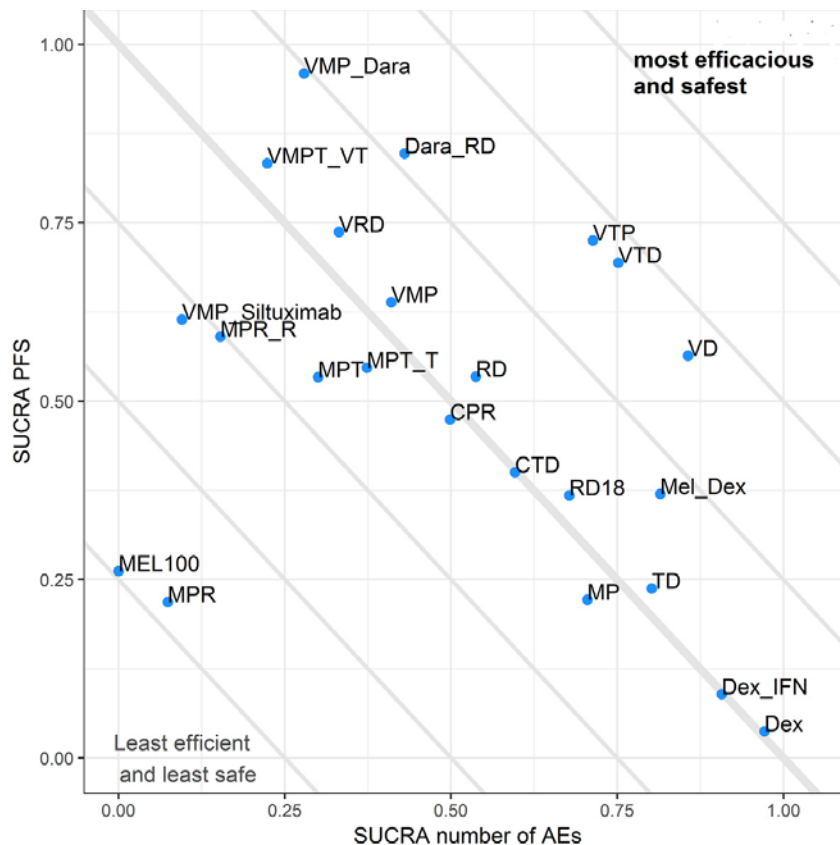
Treatment arm	SUCRA for PFS	SUCRA for ORR	SUCRA for OS	SUCRA for AE
VMP_Dara	0.960	0.951	0.908	0.279
Dara_RD	0.848	0.940	0.783	0.430
VMPT_VT	0.835	0.812	0.644	0.224
VRD	0.739	0.818	0.837	0.331
VTP	0.728	0.583	0.719	0.713
VTD	0.693	0.790	0.517	0.751
VMP	0.639	0.575	0.619	0.410
VMP_Siltuximab	0.613	0.783	0.562	0.095
MPR_R	0.586	0.414	0.329	0.153
VD	0.569	0.632	0.491	0.856
MPT_T	0.550	0.304	0.391	0.373
MPT	0.536	0.358	0.600	0.300
CPR	0.534	0.405	0.580	0.498
CTD	0.475	0.538	0.616	0.596
Mel_Dex	0.372	0.444	0.471	0.815
RD	0.534	0.629	0.625	0.548
RD18	0.368	0.613	0.656	0.678
Mel100	0.257	0.326	0.318	0.000
TD	0.238	0.211	0.060	0.802
MP	0.222	0.038	0.250	0.705
MPR	0.217	0.214	0.176	0.074
Dex_IFN	0.088	0.059	0.243	0.907
Dex	0.038	0.056	0.229	0.971

PFS, progression free survival; ORR, overall response rate; OS, overall survival; AE, adverse events.

- We selected seven AEs reported by over 50% of the studies, which were included in our toxicity analysis (Fig. S2, Fig. S3).
- Not surprisingly, combination regimens involving three or more drugs had increased toxicity rates as compared to single or two drug regimens. Our analysis showed that as compared to dexamethasone, the expected additional number (with 95% credible interval) of AEs for each study patient was the highest in the following arms: reduced intensity transplantation (MEL-100, 3.449, 95% CrI 3.31–3.59, SUCRA 0), followed by Melphalan, prednisone and lenalidomide, MPR (1.38, 95% CrI 1.09–1.81; SUCRA 0.074) and VMP plus Siltuximab (1.34, 95% CrI 0.92–1.97; SUCRA 0.095) (Table 2, Fig. S2).
- Fig. 3 summarizes these findings in terms of relative hazard ratios comparing each regimen against dexamethasone as the reference treatment.



- Regimens with increased efficacy were also associated with increased rates of toxicity. Of the four most efficacious regimens, toxicity profile was most favorable for Dara_RD (median additional AEs per patient vs dexamethasone = 0.74; 95% CrI 0.51–1.17; SUCRA 0.430) followed by VRD (median additional AE 0.91; 95% CI 0.41–1.55; SUCRA 0.331), VMP_Dara (median additional AE 0.91; 95% CrI 0.65–1.34; SUCRA 0.279) and VMPT_VT (median additional AE 0.98; 95% CrI 0.79–1.24; SUCRA 0.224) (Fig. 4).



Sensitivity Analysis

We tested the validity of our results against key assumptions by performing the following sensitivity analysis a) re-grouping the study by Waage et al. [22], Palumbo et al. [21] and Wijermans et al. [23] as MPT instead of MPT_T b) separating CTD regimen studied by Hungria et al. [26] and Morgan et al. [27], characterizing the latter as an attenuated CTD regimen (CTDa) and c) removing SWOG S077 study [19] from our analyses. The key efficacy results remained largely unchanged in our sensitivity analyses. (Figs. S4, S5, S6).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study provides a comparative analysis of efficacy and safety endpoints of various frontline regimens for the management of patients tiMM. We found that triplet and quadruplet novel-agent based regimens had the greatest efficacy, but also led to increasing toxicity. While Dara-VMP was most likely to be the most efficacious regimen in terms of PFS, Dara-RD provided the best balance between efficacy and safety. Future studies should include incorporate geriatric assessment and frailty biomarkers to further refine treatment selection in this vulnerable population.

NMA mit vergleichbarem Ergebnis: Kiss et al. 2021 [3]

Ramasamy K et al., 2020 [9].

Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis.

Fragestellung

Although newer treatment combination regimens are becoming available, their role in the management of NDMM remains undefined. We report the results of the NMA that includes the newer regimens D+Rd, RVd, and daratumumab plus VMP (VMP+D), in addition to established options Rd, MP, MPT, and VMP.

Methodik

Population:

- patients with NDMM or untreated MM who were aged ≥ 65 years or aged < 65 years and transplant-ineligible (TNE)

Intervention:

- lenalidomide, thalidomide, or bortezomib (as monotherapy or part of a combination treatment), older MP-based combination regimens, and newer regimens including D+Rd, RVd, VMP+D, and carfilzomib in combination with melphalan and prednisone (KMP)

Komparator:

- placebo, any of the previously mentioned interventions at a different dose or treatment duration, or any other active antimyeloma drug as monotherapy or as part of combination treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, and response rate

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. From January 1, 1988 to July 2, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight trials

Charakteristika der Population:

Table 2. Baseline age and ISS stage from RCTs in the primary analysis network.

Study	Treatment	N	Age, median (range), y	ISS stage 3, n (%)	High-risk cytogenetic profile ^a , n (%)
VISTA [22]	VMP	344	71 (57–90)	115 (34.0)	26 (7.5)
	MP	338	71 (48–91)	119 (34.9)	20 (5.9)
IFM 01/01 [19,20]	MPT	113	78.5 (75–89)	34 (30.1)	NR
	MP	116	78.5 (75–89)	31 (26.7)	NR
IFM 99-06 [16]	MPT	125	NR (65–75)	32 (25.6)	NR
	MP	196	NR (65–75)	54 (27.6)	NR
MM03 [21]	MPT	64	76 (66–89)	14 (21.9)	NR
	MP	54	79 (68–88)	16 (29.6)	NR
FIRST [11,17,18,23]	Rd	535	73 (44–91)	216 (40.4)	43 (8.0)
	MPT	547	73 (51–92)	224 (41.0)	47 (8.6)
SWOG S0777 [15]	Rd	261	63 (56–71) ^b	79 (34.5) ^c	NR
	RVd	264	63 (56–70) ^b	78 (32.2) ^c	NR
ALCYONE [24]	VMP + D	350	71 (40–93)	142 (40.6)	53 (15.1)
	VMP	356	71 (50–91)	129 (36.2)	45 (12.6)
MAIA [25]	D + Rd	368	73 (50–90)	107 (29.1)	48/319 (15.0)
	Rd	369	74 (45–89)	110 (29.8)	44/323 (13.6)

D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; ISS: International Staging Score; MP: melphalan and prednisone; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; NR: not reported; RCT: randomized controlled trial; Rd: lenalidomide and dexamethasone; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone and daratumumab.

^aPresence of at least one of the following chromosomal aberrations: translocation (4;14), translocation (14;16), or deletion 17p.

^bInterquartile range.

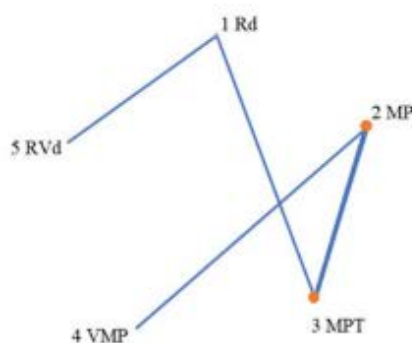
^cCalculated on the population eligible for efficacy analysis.

Qualität der Studien:

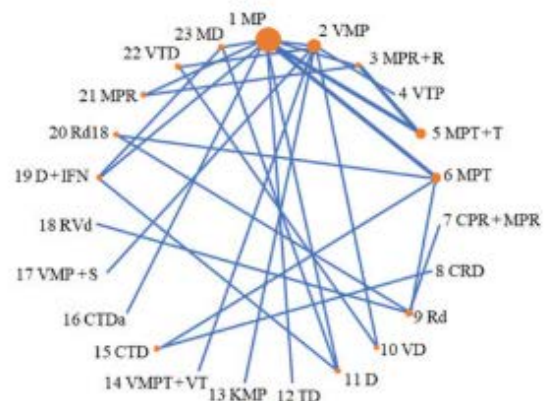
- Trials in the primary network generally had a low-risk of bias regarding blinding of outcome assessment and incomplete outcome data. In IFM 99-06, there appeared to be imbalance in the proportion of patients with chromosomal translocations in the MP versus MPT arms, and more patients in the MP arm received second-line therapies versus the MPT arm. In the SWOG S0777 trial the Rd arm contained a higher proportion of patients aged ≥ 65 years (48%) than the RVd arm (38%), and 10% of patients in the trial received ASCT (the proportion in each arm was not reported).

Studienergebnisse:

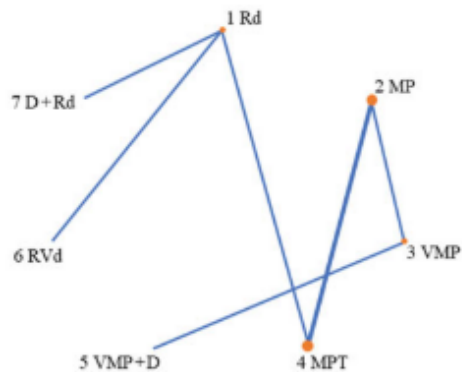
(A) Primary analysis evidence network



Extended evidence network



(B) Primary analysis evidence network



Extended evidence network

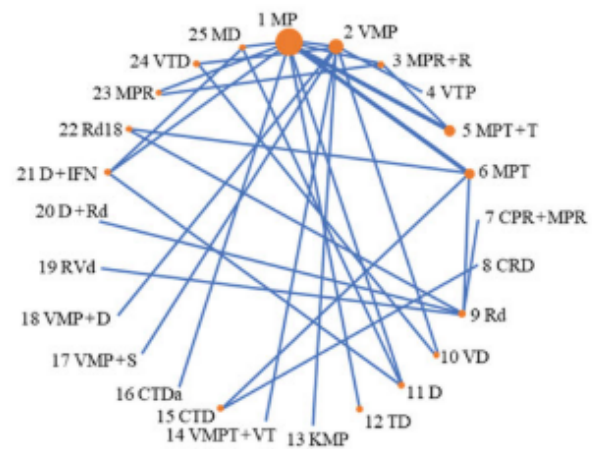


Figure 2. Evidence networks. (A) Overall survival (OS). (B) Progression-free survival (PFS). CPR + MPR: cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide plus melphalan, prednisone, and lenalidomide; CRD: cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone; CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CTDa: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (attenuated); D: dexamethasone; D + IFN: dexamethasone and interferon alpha; D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; KMP: carfilzomib, melphalan, and prednisone; MD: melphalan and dexamethasone; MP: melphalan and prednisone; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and lenalidomide plus lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; Rd: lenalidomide and dexamethasone; Rd18: lenalidomide in 3 of 4-week cycles; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; TD: thalidomide and dexamethasone; VD: bortezomib and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone, and daratumumab; VMP + S: bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab maintenance; VMPT + VT: bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; VTP: bortezomib, thalidomide, and prednisone.

- Primary Analysis (primary analysis network had a simple geometry with a single evidence path between all treatment nodes and no clustering of nodes)
 - o Analysis of OS showed evidence of Rd superiority over MP, MPT, and VMP.
 - o RVd was the only therapy with evidence of superiority over Rd (HR 0.72, 95% CrI 0.52, 0.96).
 - o The impact on OS for VMP+D versus Rd could not be assessed due the absence of mature OS data for VMP+D. Similarly, for PFS, there was evidence that Rd was superior to MP, MPT, and VMP. Compared with Rd, there was evidence that both D+Rd and RVd improved PFS (HR 0.57; 95% CrI 0.43, 0.73 and HR 0.72; 95% CrI 0.56, 0.91, respectively)
 - o Results for VMP+D versus Rd were inconclusive for PFS.

Table 1. Extracted efficacy data from RCTs in the primary and extended analysis networks.

Study	Comparison (N patients)	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
Primary analysis network			
FIRST [11]	Rd (535) vs MPT (547)	0.69 (0.59–0.80)	0.78 (0.67–0.92)
IFM 01/01 [19]	MPT (113) vs MP (116)	0.62 (0.47–0.82) ^a	0.68 (0.48–0.96) ^a
IFM 99-06 [16]	MPT (125) vs MP (196)	0.51 (0.39–0.67)	0.59 (0.46–0.81)
MM03 [21]	MPT (64) vs MP (54)	0.67 (0.38–1.18) ^b	0.42 (0.18–0.98) ^a
VISTA [22]	VMP (344) vs MP (388)	0.56 (0.43–0.72)	0.69 (0.57–0.85)
SWOG S0777 [15]	RVd (264) vs Rd (261)	0.71 (0.56–0.91)	0.71 (0.52–0.96)
ALCYONE [24]	VMP + D (350) vs VMP (356)	0.50 (0.38–0.65)	NR
MAIA [25]	D + Rd (368) vs Rd (369)	0.56 (0.43–0.73)	NR
Additional studies in extended analysis network			
AFAC [26]	TD (145) vs MP (143)	1.30 (0.95–1.78)	1.55 (1.06–2.27)
CLARION [27]	KMP (478) vs VMP (477)	0.91 (0.75–1.10)	1.21 (0.90–1.64)
E1A06 [28]	MPT + T (154) vs MPR + R (152)	0.84 (0.64–1.09)	0.88 (0.63–1.24) ^c
FIRST [11]	Rd18 (541) vs MPT (547)	0.99 (0.86–1.14)	0.77 (0.66–0.90)
GEM05 [29,30]	VMP (130) vs VTP (130)	1.20 (0.90–1.70)	0.67 (0.49–0.91)
GIMEMA [31]	MPT + T (167) vs MP (164)	0.63 (0.48–0.81)	1.04 (0.76–1.44)
GIMEMA-MM-03-05 [32]	VMPT + VT (254) vs VMP (257)	0.58 (0.47–0.71)	0.70 (0.52–0.92)
HOVON-49 [33]	MPT + T (165) vs MP (168)	0.54 (0.38–0.76) ^b	0.84 (0.61–1.16) ^b
HOVON-87/NMSG18 [34,35]	MPR + R (280) vs MPT + T (280)	0.84 (0.70–1.05)	0.79 (0.60–1.05)
Hungria [36]	CTD (32) vs MPT (32)	0.89 (0.48–1.64)	1.08 (0.54–2.19)
IFM-95/01 [37]	MD (118) vs MP (122)	0.86 (0.65–1.13)	0.85 (0.62–1.17) ^b
	D (127) vs MP (122)	1.70 (1.30–2.22) ^b	1.14 (0.84–1.55) ^b
	D-IFN (121) vs MP (122)	1.46 (1.12–1.92) ^b	1.10 (0.80–1.50) ^b
Magarotto [38]	Rd (217) vs CPR + MPR (437)	1.10 (0.90–1.35)	1.06 (0.78–1.43)
MM-015 [10]	MPR (153) vs MPR + R (152)	2.04 (1.43–2.94) ^a	1.27 (0.85–1.89) ^a
	MP (154) vs MPR + R (152)	2.50 (1.75–3.57) ^a	1.05 (0.69–1.60)
MRC Myeloma IX [39]	CTDa (426) vs MP (423)	0.82 (0.70–0.96)	0.89 (0.74–1.08)
Myeloma XI [40]	CTD (924) vs CRD (928)	0.96 (0.86–1.07)	0.92 (0.79–1.07)
NMSG [41]	MPT + T (182) vs MP (175)	0.89 (0.70–1.13)	1.12 (0.85–1.47)
San-Miguel [42]	VMP + S (52) vs VMP (54)	1.00 (0.58–1.75) ^b	1.00 (0.33–3.00) ^c
TMSG [43]	MPT + T (58) vs MP (57)	0.70 (0.42–1.17)	0.86 (0.46–1.60) ^a
UPFRONT [44]	VMP (167) vs VD (168)	1.00 (0.78–1.29) ^b	0.96 (0.65–1.41) ^b

CI: confidence interval; CPR + MPR: cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide plus melphalan, prednisone, and lenalidomide; CRD: cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone; CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CTDa: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (attenuated); D: dexamethasone; D-IFN: dexamethasone and interferon alpha; D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; HR: hazard ratio; KMP: carfilzomib, melphalan, and prednisone; MD: melphalan and dexamethasone; MP: melphalan and prednisone; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and lenalidomide plus lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; NR: not reached; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; Rd: lenalidomide and dexamethasone; Rd18: lenalidomide in 3 of 4-week cycles; RCT: randomized controlled trial; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; TD: thalidomide and dexamethasone; VD: bortezomib and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone, and daratumumab; VMP + S: bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab maintenance; VMPT + VT: bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; VTP, bortezomib, thalidomide, and prednisone.

^aCI estimated from *p*-value.
^bHR and CI estimated from the Kaplan-Meier curve.
^cHR and CI estimated from number of deaths and survival rate.

- Sensitivity analysis:
 - In extending the network of trials, a random-effects model for both PFS and OS was used, as suggested by greater heterogeneity across trials and supported by the lower DIC and deviance on the PFS outcome.
 - Rd maintained the PFS improvement over MPT and VMP, as well as RVd over Rd, but the inclusion of additional indirect evidence resulted in broader CrIs. Analysis of the primary network using age-adjusted HRs from the SWOG S0777 trial also provided evidence that Rd was superior to MP, MPT, and VMP in terms of both PFS and OS
 - Both D+Rd and RVd improved PFS versus Rd (HR 0.57; 95% CrI 0.43, 0.73 and HR 0.73; 95% CrI 0.58, 0.92, respectively), and RVd also marginally improved OS versus Rd (HR 0.75; 95% CrI 0.55, 0.99).
 - SUCRA rankings confirmed these findings.
 - Sensitivity analyses incorporating evidence from the extended network and random effects indicated none of the treatments had strong evidence of superiority to Rd in terms of PFS or OS in either the ITT analysis or the age-adjusted analysis. Point estimates were similar to the results from the primary network, but CrIs were wider, reflecting the adoption of random effects.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA informs the relative effectiveness of established and newer therapies for the management of TNE NDMM versus current SoC. The results suggest that D+Rd, Rd, RVd, and VMP+D provide clinically relevant benefits over VMP, MPT, and MP, and that D+Rd and RVd provide benefits over Rd. (...)

NMA mit vergleichbarem Ergebnis: Gil-Sierra et al. 2020 [1]

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL bis 07.06.2018

LoE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

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

GoR

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

13.33	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantierbare Patienten <i>sollen</i> eine kontinuierliche Therapie erhalten.
GRADE	[363]; [364]; [365]; [366]; [367]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊖⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei nicht transplantierbaren Patienten soll, sofern von den Nebenwirkungen her vertretbar eine kontinuierliche Therapie erfolgen. So zeigte sich in allen Studien, die eine begrenzte Therapie mit einer Therapie bis Progress verglichen, ein Vorteil für eine kontinuierliche Therapie [367], [365], [366], [363]. Auch eine Metaanalyse, in der verschiedene Therapieschemata verglichen wurden zeigte einen deutlichen Vorteil für kontinuierliche Therapien hinsichtlich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens [364]. Sofern von den Nebenwirkungen vertretbar soll die Therapie daher je nach Induktionstherapie mit Lenalidomid bzw. Daratumumab kontinuierlich bis zum Progress fortgeführt werden. Dara-Rd wird gemäß Zulassung bis zum Progress fortgesetzt.

Literatur

363. Jackson, G. H., Davies, F. E., Pawlyn, C., Cairns, D. A., Striha, A., Collett, C., et.al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. 57-73.
364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.
365. Bahlis, N. J., Corso, A., Mugge, L. O., Shen, Z. X., Desjardins, P., Stoppa, A. M., et.al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*, 2017. 31(11): p. 2435-2442.
366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528.
367. Palumbo, A., Hajek, R., Delforge, M., Kropff, M., Petrucci, M. T., Catalano, J., et.al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1759-69.

13.44	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.
GRADE	[364]; [366]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten galt Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (VMP) lange als Therapie der Wahl. Anders als bei transplantationsfähigen Patienten ist VMP VTD hier hinsichtlich des OS deutlich überlegen (63 gegenüber 43 Monaten, HR 0,67, $p=0.01$) [426]. Außerdem scheint im Gegensatz zu transplantationsfähigen Patienten eine Hinzunahme von Thalidomid zu einer Vierfachkombination (VMTP-VT) zu einem besseren PFS und OS zu führen [428].

Es gibt keinen direkten Vergleich zwischen Lenalidomid/Dexamethason und VMP in dieser Patientengruppe. In einem Vergleich verschiedener Studien war VMP hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen (HR 0,66 [95%CI 0,45-0,97]; $p=0,03$) [425].

Abweichend davon fand eine weitere Metaanalyse bei nicht transplantationsfähigen Patienten einen leichten Vorteil für Revlimid/Dexamethason im Vergleich zu bortezomibhaltigen Schemata hinsichtlich des PFS und OS bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren [429]. Dies scheint insbesondere darauf zu basieren, dass VMP bei Patienten > 75 Jahren seinen Vorteil bezüglich des OS zu verlieren scheint [427].

In der ALCYONE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (nach 18 Monaten) führt (HR [95%CI, 0,38–0,65]; $p<0.001$) [366]. Auf Grundlage der ALCYONE Studie wurde im September 2018 das Regime Dara-VMP zugelassen. Nach einem medianen follow-up von 40,1 Monaten betrug die HR für das Versterben in der Dara-VMP-Gruppe im Vergleich zur VMP-Gruppe 0,60 (95%CI 0,46–0,80; $p = 0,0003$). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten betrug 78,0 % (95%CI 73,2–82,0) in der Dara-VMP-Gruppe und 67,9% (95%CI 62,6–72,6) in der VMP-Gruppe. Das Progressionsfreie Überleben, der primäre Endpunkt, blieb für die Dara-VMP-Gruppe signifikant verbessert (HR 0,42 [95%CI 0,34–0,51]; $p<0,0001$) [422].

Ähnliche Daten liegen für die MAIA-Studie vor, in der Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen und ebenfalls ein deutlich verbessertes progressionsfreies Überleben zeigte (PFS nach 30 Monaten 70,6% vs. 55,6%, HR für Progress oder Tod 0,56 [95%CI 0,43-0,73]; $p<0.001$) [424]. Vorläufige Daten lassen zudem ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben erwarten. Während in beiden Armen das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht ist zeigt sich schon jetzt ein deutlicher Vorteil für den Arm mit Hinzunahme von Daratumumab (HR 0,68 [95%CI 0,53-0,86]; $p=0,0013$) Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben liegt bei 66,3% vs. 53,1%) [423]

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten ist auch die Therapie mit RVD zugelassen und wirksam, wobei es auch hier keinen direkten Vergleich mit den anderen, daratumumabhaltigen Schemata gibt [364].

Aktuell wird auch bei nicht transplantationsfähigen Patienten die Kombination von Lenalidomid und Proteasominhibitor (RVD) mit CD-38-Antikörper getestet, endgültige Daten hierzu stehen aber noch aus.

Zusammenfassend sollten nicht transplantationsfähige, aber fitte Patienten mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden. Hierbei ist zu beachten, dass es keine direkten Vergleiche zwischen den Schemata gibt.

Literatur

364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev, 2019.

366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med, 2018. 378(6): p. 518-528.

423. Facon, T, Kumar, SK, Plesner, T, Orlowski, RZ, Moreau, P, Bahlis, N, et.al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1582-1596.
424. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orlowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., et.al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(22): p. 2104-2115.
425. Gentile, M., Magarotto, V., Offidani, M., Musto, P., Bringhen, S., Teresa Petrucci, M., et.al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*, 2017. 92(3): p. 244-250.
426. Mateos, M., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A., Lopez, d. I. G. A., Blanchard, M., et.al. Do we still need the alkylators as part of the upfront treatment of elderly newly diagnosed multiple myeloma patients? Updated follow-up of GEM2005MAS65 Spanish trial comparing VMP vs VTP as induction. *Haematologica*, 2014. 99: p. 221.
427. Morabito, F., Bringhen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., et.al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*, 2014. 89(4): p. 355-62.
428. Palumbo, A., , S. Bringhen, , A. Larocca, , D. Rossi, , F. Di Raimondo, , V. Magarotto, , et.al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(7): p. 634-640.
429. Weisel, K., Doyen, C., Dimopoulos, M., Yee, A., Lahuerta, J. J., Martin, A., et.al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(1): p. 153-161.

Sive J et al., 2021 [10].

Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the anti-myeloma management of patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Methodik

Siehe auch hier:

<https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-developmentprocess-dec-5-18.pdf>

Grundlage der Leitlinie

- Unklar, ob Patientenvertreter und methodische Berater an der Leitlinie beteiligt waren;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, PubMed, Embase, Central, Web of Science searches up to July 2019

LoE und GoR

- **GRADE**
- The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).
- In general:
 - (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
 - (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
 - (C) 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
 - (D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain
- Strength of Recommendation
 - Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.
 - Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Selection of Treatment Combinations

- Treatment should be chosen according to individual patient factors to maximise the depth and duration of response while minimising toxicity, in order to lengthen survival, improve quality of life, alleviate symptoms and prevent further organ damage. (1A)
- Treatment combinations should be selected for individual patients based on efficacy, tolerability, transplant-eligibility, frailty, comorbidities, patient preference and local familiarity, as well as national and local licencing and payment criteria. (1A)
- For NTE patients, the aim should be to balance delivering tolerable treatment and minimising discontinuations whilst still using effective regimens. (1C)
- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen. Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible. For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors. (1B)
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen. Lenalidomide is preferred to thalidomide. (2B)
- Frailty assessment, including the use of objective scoring systems, should be carried out for older and less fit patients. A multidisciplinary approach with input from care of the elderly specialists may be beneficial. (1B)
- Dose modifications should be considered for all frailer, less fit patients. (1A)

- For patients achieving less than a PR, an alternative regimen may be considered in order to deepen response. (2C)
- Daratumumab is well tolerated and improves response rates and survival. It can be added to combination regimens, as per licence. (2A)
- Bortezomib should normally be given subcutaneously on a weekly regimen. (1A)
- Patients with aggressive proliferative disease, plasma cell leukaemia or myeloma-induced cast nephropathy should receive biweekly bortezomib for initial treatment or, alternatively, a more aggressive combination schedule such as DT-PACE. (2C)

Literatur

Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, 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*. 2017;389:519–27.

Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone ({VCD}) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone ({PAD}) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29:1721–9.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.

Larocca A, Brinchen S, Petrucci Mt, Oliva S, Falcone Ap, Caravita T, et al. A phase 2 study of three low-dose intensity subcutaneous bortezomib regimens in elderly frail patients with untreated multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30:1320–6.

O'donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;182:222–30.

Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib- Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33:3921–9.

Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2019;133:1953–63.

Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118:5752–8.

Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan- Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:5101–9.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.

Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Teruel AI, Lopez de la Guia A, Lopez J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124:1887–93.

Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104–15.

Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AA, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;126:1294–301.

Mikhael J et al., 2019 [6].

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.

Guideline Questions

Transplant-Eligible Population

1. What criteria are used to assess eligibility for autologous stem-cell transplant (ASCT)?
2. What are the options for initial therapy before transplant?
3. What post-transplant therapy should be recommended?
4. What are the response goals for the transplant-eligible patient?

Transplant-Ineligible Population

5. What are the options for initial therapy in transplant-ineligible patients?
6. What are the response goals following initial therapy for transplant-ineligible patients?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

LoE/GoR

- **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 ExpertPanel's confidence in the available evidence.
- **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.

Recommendations

Transplant Ineligible

Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation. Initial therapeutic recommendations for older adults with myeloma will be informed by both disease-specific and patient-specific factors. Disease-specific considerations include stage and cytogenetics. The R-ISS was developed in a cohort that included about one-third older patients, and its prognostic utility is independent of age, confirming its relevance in the older subgroup.^{34,156} In addition, the prognostic importance of high-risk cytogenetics is relevant across the age spectrum. Older adults with deletion 17p, translocation 14; 16, or translocation 4;14 experience shorter PFS and OS.^{62,156,157} Patient-specific considerations in older adults center on age-associated vulnerabilities and patient preferences.

In a cohort of over 800 older adults, geriatric assessment factors, including functional status (independence in instrumental activities of daily living and activities of daily living) and comorbidities, were associated with OS. Using these factors, a frailty measure stratifying patients as fit, intermediate-fit, or frail was developed and shown to be predictive of nonhematologic toxicity of therapy, treatment discontinuation, and PFS and OS.³⁴ Other approaches to applying the concept of frailty to risk stratification in older adults with multiple myeloma have included the Revised Myeloma Comorbidity Index and the Geriatric Assessment in Hematology scale,¹⁵⁸⁻¹⁶¹ though neither has yet been shown to predict toxicity of therapy.

Patient preferences are another importance consideration. Older patients often have multiple serious medical conditions and do not necessarily prioritize length of survival over other considerations. Maintaining functional independence, rather than OS, is prioritized by 60% to 75% of older adults with serious medical conditions or cancer.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Thus, toxicities that result in dependence, such as neuropathy or fatigue, would not be in line with the preferences of many older adults.

In summary, disease factors and patient factors can inform treatment options, which should be triangulated with patient preferences to inform shared decision making between providers and older adults with myeloma.

Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include at minimum a novel agent (immunomodulatory drug or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation:

The introduction of immunomodulatory agents and PIs to the initial treatment of older adults with myeloma who are ineligible for transplant has significantly improved outcomes. The combination of thalidomide, melphalan, and prednisone,¹⁶⁵ as well as the combination of bortezomib, melphalan, and prednisone,^{84,87,90,116} is superior to melphalan and prednisone alone. Continuous therapy with lenalidomide and dexamethasone prolongs survival compared with 18 months of thalidomide, melphalan, and prednisone.^{40,62} In a randomized trial of melphalan, prednisone, and thalidomide compared with melphalan, prednisone, and lenalidomide, disease-focused outcomes were similar, though quality of life was better with the lenalidomide combination.¹²⁰

Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation:

Triplet therapies (which include at least two novel agents) for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone (VRd) or daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone (D-VMP), may be considered for select patients. VRd has been compared with Rd in a trial involving 472 patients.⁶⁰ At a median follow-up of 55 months, median PFS was significantly improved in the VRd group (43 months v 30 months in the Rd group; stratified HR, 0.712; 96% CI, 0.56 to 0.906; one-sided P value = .0018).

The median OS was also significantly improved in the VRd group (75 months v 64 months in the Rd group; HR, 0.709; 95% CI, 0.524 to 0.959; two-sided P value = .025). Adverse events of grade 3 or higher were reported in 82% of patients in the VRd group and 75% in the Rd group; 23% and 10% of patients discontinued induction treatment because of adverse events, respectively. Subgroup and multivariate analysis revealed that all age groups benefitted in terms of PFS and OS, including those over 75 years, but the differences were statistically significant for PFS only in those younger than 65 years of age and for OS in those over 75 years.

D-VMP166 has been compared with VMP in a trial involving 700 older patients. At a median follow-up of 16.5 months in a prespecified interim analysis, the 18-month PFS rate was 71.6% (95% CI, 65.5 to 76.8) in the daratumumab group and 50.2% (95% CI, 43.2 to 56.7) in the control group (HR for disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.38 to 0.65; P , .001). The overall response rate was 90.9% in the daratumumab group, as compared with 73.9% in the control group (P , .001), and the rate of CR or better (including stringent CR) was 42.6% versus 24.4% (P , .001). In the daratumumab group, 22.3% of the patients were negative for MRD (at a threshold of 1 tumor cell per 105 white cells), as compared with 6.2% of those in the control group (P , .001). All subgroups, other than minority groups of non-immunoglobulin G type, high-risk cytogenetics, and stage I, benefitted with improved PFS, including patients over 75 years of age. The most common adverse events of grade 3 or 4 were hematologic: neutropenia (in 39.9% of the patients in the daratumumab group and in 38.7% of those in the control group), thrombocytopenia (in 34.4% and 37.6%, respectively), and anemia (in 15.9% and 19.8%, respectively). The rate of grade 3 or 4 infections was 23.1% in the daratumumab group and 14.7% in the control group; the rate of treatment discontinuation due to infections was 0.9% and 1.4%, respectively.

Daratumumab-associated infusion-related reactions occurred in 27.7% of the patients. Median OS was not reached in either group at this early follow-up of 15.5 months. Both VRd and D-VMP provide markedly improved PFS and, importantly, this benefit extends to those over 75 years. VRd provides, in addition, improved OS, again including for those over 75 years of age; D-VMP has not yet shown a survival advantage at the early follow-up period (16.5 months v 55 months for VRd). VRd does exhibit increased toxicities compared with Rd, with rates of discontinuation of therapy due to toxicity being 23% versus 10%. D-VMP has been extremely well tolerated up to 16.5 months, with only 0.9% of patients discontinuing therapy for toxicity. Important exclusion criteria in both trials included severe renal dysfunction (30 mL/min for D-VMP v VMP; 40 mL/min for VRd v Rd).

Triplet therapies, therefore, provide improved response rates, longer PFS, and possibly improved OS. In general, the additional disease control attained with triplet therapies must be balanced with the potential increased toxicity in transplant-ineligible patients. Patients unsuitable for triplet therapy still have excellent options for therapy, including doublets such as lenalidomide-dexamethasone and bortezomib-based regimens such as bortezomib, dexamethasone and bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone.

Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.5. Continuous therapy should be offered over fixed-duration therapy when initiating an immunomodulatory drug or PI-based regimen (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

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).

Referenzen:

40. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371: 906-917, 2014
62. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018
66. Gay FM, Scalabrini DR, Belotti A, et al: Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KCd) induction: Planned interim analysis of the randomized FORTE trial in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8003)
84. Mateos MV, Oriol A, Mart'inez-Lo'pez J, et al: Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: A randomised trial. *Lancet Oncol* 11:934-941, 2010
87. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28:2259-2266, 2010
90. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906-917, 2008
93. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al: VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 127:2569-2574, 2016
116. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22:842-849, 2008
120. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al: Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* 126:1294-1301, 2015
136. Barlogie B, Smith L, Alexanian R: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 310:1353-1356, 1984
165. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: Meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118:1239-1247, 2011

NICE, 2016 (last updated: 2018) [7].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management.

Last updated: 25 October 2018

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;

- 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.

LoE/GoR

- Anwendung von GRADE

Recommendations

Managing newly diagnosed myeloma

- First-line treatment

1.5.3 Bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma if:

high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate and the person is unable to tolerate or has contraindications to thalidomide. [This recommendation is from NICE technology appraisal guidance on bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma.]

Hintergrund

4.3.5 The Committee discussed the relative effectiveness of bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid as presented by the Assessment Group. It noted that the evidence for the effectiveness of bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid was derived from a single study (VISTA). This study showed that bortezomib was more effective than melphalan in combination with prednisolone in terms of overall survival and progression-free survival. It noted that survival rates with bortezomib were similar to those for thalidomide but that the two regimens were not compared head-to-head because of differences in participants' characteristics, delivery of the comparator and length of follow-up. The Committee concluded that it was likely that bortezomib in combination with an alkylating agent and corticosteroid improved outcomes to a similar degree to thalidomide in combination with an alkylating agent and corticosteroid.

Literatur

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2008;359:906-17.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 05.10.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 05.10.2023 ¹

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ.** Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2020;105(1):56-65.
2. **Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, Dhakal B.** Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2020;11(8):1285-1292.
3. **Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al.** Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;168:103504.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf.
6. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
7. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. [Zugriff: 06.10.2023]. (NICE Guideline; Band NG 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>.
8. **Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al.** Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis.

Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(11):Cd013487. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013487>.

9. **Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K.** Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2020;61(3):668-679.
10. **Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, British Society of Haematology.** Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021;193(2):245-268.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-247

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	11. Oktober 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine nicht kurativ behandelbare Erkrankung. In eine Erstlinientherapie wird (bei Erfüllung der Kriterien zur Einleitung einer systemischen Therapie) heute entweder eine Sequenz verschiedener Regime einkalkuliert oder eine maximale Reduktion der Myelom-anzeigenden Biomarker einschließlich der gemessenen „minimalen Resterkrankung“ gleich im ersten Therapieansatz angestrebt. Der Beleg dafür, dass die letztgenannte Maximaltherapie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und/oder der Myelom-bezogenen Lebensqualität führt, liegt bislang nicht vor, da signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in der Regel erst nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. fünf Jahren erkennbar werden und stark beeinflusst sind von Folgetherapien nach Versagen einer Therapielinie. Der Zulassungsstatus der Arzneimittel und Therapieverfahren spielt eine bedeutende Rolle. Einige Protokolle, für die auf der Grundlage von Studienergebnissen zur Erstlinientherapie ein ausgeprägter Effekt auf die Myelom-anzeigenden Biomarker postuliert wird, kommen bislang für die Versorgungspraxis in Deutschland nicht infrage. Die folgenden Ausführungen orientieren sich an aktuellen Leitlinien (1-5), wobei auf Grund der rasch aufeinanderfolgenden Zulassungsänderungen selbst Leitlinien und Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2021 und 2022 nicht mehr ganz aktuell sind. Die aktuellsten Leitlinien werden von dem US-amerikanischen NCCN publiziert (4), orientieren sich aber nicht am europäischen Zulassungsstatus. Es ist unstrittig, dass das Muster zytogenetischer Aberrationen in den Myelomzellen einen Einfluss auf die Prognose hat. In der britischen Myelom-Leitlinie (5) werden die Hochrisiko-Aberrationen wie folgt dargestellt:

High risk	
Cytogenetic abnormality	Prevalence (%)
t(4;14)	15
t(14;16)	2–3
t(14;20)	1
17p–	10
1p–	10
1q+	35–40

Es ist bislang aber keine international konsentrierte Klassifikation dieser Aberrationen und ihrer Frequenzen verfügbar. Außer der britischen Leitlinie (5) wird das zytogenetische Risikoprofil auch nicht zur Entscheidung über die Erstlinientherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten verwendet.

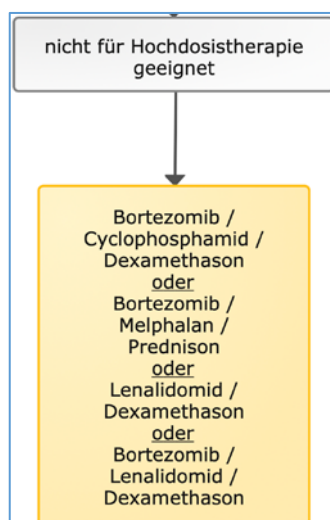
Da für die **Erhaltungstherapie** bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten in Deutschland keine Substanz zugelassen ist, wird auf die Erhaltungstherapie nicht eingegangen.

Erstlinientherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten:

Bei Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT **ungeeignet** ist, wird als Induktionstherapie häufig die Kombination des Proteasomeninhibitors Bortezomib mit Dexamethason und Cyclophosphamid (VCd) oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und ggf. auch zusätzlich mit Bortezomib (Rd oder VRd) verabreicht. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Dexamethason ist hier ebenfalls zugelassen.

Die aktuellen Leitlinien der DGHO, der AWMF, der ESMO/EHA, der NCCN und der BSH geben für die Erstlinientherapie nicht transplantationsgeeigneter Patientinnen und Patienten folgende Empfehlungen:

DGHO/Onkopedia-Leitlinie 2018 (1):

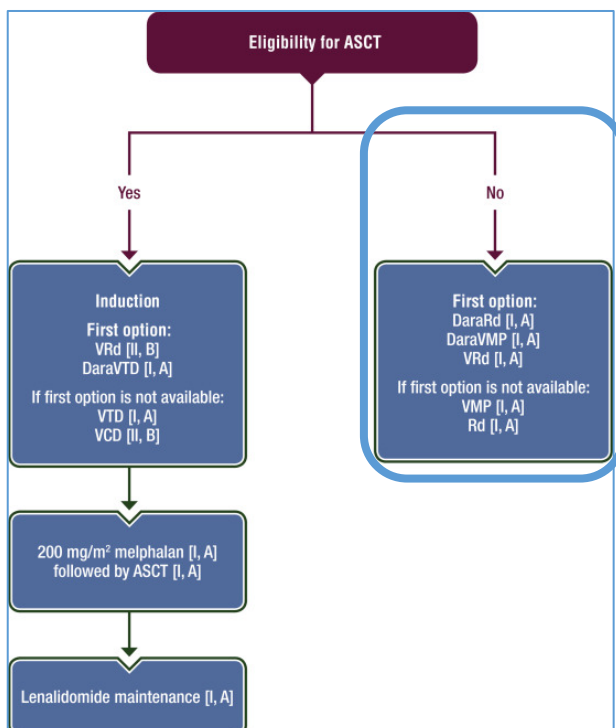


AWMF 2022 (2):

13.44	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.
GRADE	[364]; [366]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Angaben zur empfohlenen Therapieauswahl werden in der Leitlinie nicht gemacht.

European Society of Medical Oncology (ESMO)/European Hematology Association (EHA) 2021 (3):



Rahmung nicht im Originaldokument. DaraRd = Daratumumab – Lenalidomid – Dexamethason; DaraVMP = Daratumumab – Bortezomib – Melphalan – Prednison; VRd = Bortezomib – Lenalidomid – Dexamethason; VMP = Bortezomib – Melphalan – Prednison; Rd = Lenalidomid – Dexamethason.

NCCN 1.2024 (4):

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}	
Preferred Regimens	
- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) - Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)	
Other Recommended Regimens	
- Daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1) - Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone^k	Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances	
- Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)^m - Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e - Bortezomib/dexamethasone	- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD-lite) for frail patients - Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^{f,k} - Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone

British Society of Haematology 2021 (5):

- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen.
- Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible.
- For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors.
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen.
- Lenalidomide is preferred to thalidomide.

NTE = nicht transplantationsgeeignet (non-transplant eligible); PI = Proteasomeninhibitor, z. B. Bortezomib; IMiD = immunmodulierende Substanz

Als **zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung nicht transplantationsgeeigneter Patientinnen und Patienten** ergeben sich in der Versorgungspraxis folgende Optionen:

- Bortezomib – Cyclophosphamid – Dexamethason (VCd)
- Bortezomib – Lenalidomid – Dexamethason (VRd)
- Daratumumab – Lenalidomid – Dexamethason (Dara-Rd)
- Daratumumab – Bortezomib – Melphalan-Prednison (Dara-VMP)
- Lenalidomid – Dexamethason (Rd; insbesondere bei Patienten mit hoher Komorbidität)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, vor allem sind eine vorbestehende Polyneuropathie, eine vorbestehende Niereninsuffizienz und der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index oder ECOG Performance Score) zu beachten. Zum **zytogenetischen** Risikomuster wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen.

Zudem ist der jeweilige **Zulassungsstatus** der erwähnten Substanzen zu berücksichtigen (obwohl dieser in den aktuellen Leitlinien nicht immer zugrunde gelegt wird). Der aktuelle Stand (1. Oktober 2023) der **Zulassungen in Deutschland für die Erstlinientherapie des Myeloms** ist im Folgenden aufgeführt.

- **Bortezomib** ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom zugelassen, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- **Lenalidomid** ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
- **Daratumumab** ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- **Melphalan** ist zugelassen zur Behandlung des multiplen Myeloms ohne Spezifizierung der Therapielinie.

- **Thalidomid** in Kombination mit Melphalan und Prednison ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.
- **Carfilzomib** ist für die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms nicht zugelassen.

Referenzliste:

1. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gonsilius E, Kortüm M et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom; Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.) für die Leitliniengruppe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Langfassung 1.0; AWMF-Register-Nummer: 018/035OL; Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL.html>.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 309-322.
4. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD; Baljevic M, Campagnaro E et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma; National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Version 1.2024, 22. September 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
5. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021; 193(2):245–68. doi: 10.1111/bjh.17410.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-247

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	22. Oktober 2023

Indikation
Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist es wichtig einzuschätzen, ob die Patientinnen und Patienten (Pat.) ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der Grundkrankheit des Multiplen Myeloms oder unabhängiger Komorbidität. Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd) Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP) Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd) Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD) Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd) Standard ist auch eine ergänzende, osteoprotektive Therapie.

Stand des Wissens

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbidität nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, gibt es eine Vielzahl von möglichen Kombinationen. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt, dass nicht transplantationsfähige Pat. ohne schwerwiegende Komorbiditäten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden sollten [1]. Die zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd)

In der MAIA-Studie führte Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,53; $p < 0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68; $p = 0,0013$) [2, 3]. Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben lag bei 66,3% vs. 53,1%.

Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd)

Die VRd-Kombination führte in der Erstlinientherapie gegenüber Lenalidomid/Dexamethason (Rd) zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,742; $p = 0,003$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,709; $p = 0,0114$). Die Rate hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen war etwa gleich, die Rate schwerer Polyneuropathien höher mit VRd vs. Rd [4, 5], allerdings wurde Bortezomib intravenös gegeben. Eine Variante bei älteren Pat. ist das sog. VRd-lite mit Dosisreduktion von Bortezomib durch einmal wöchentliche Gabe. Ziel ist die Reduktion der Rate an Infektionen und an Polyneuropathien [6].

Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP)

Die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP führte in der ALCYONE-Studie gegenüber VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (HR 0,42; $p < 0,0001$) und Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; $p = 0,0003$) [7, 8].

Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD)

Diese Kombination führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu höheren Ansprechraten. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie.

Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd)

Diese Zweifachkombination führt gegenüber Melphalan/Prednison/Thalidomid zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [9]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie und Thrombembolien.

Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (VMP)

Die Kombination führt gegenüber Melphalan / Prednison zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [10]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie. Bei vielen Patienten ist aufgrund

der Hämatotoxizität eine Dosisanpassung erforderlich. VMP ist dem DaraVMP in Bezug auf das Gesamtüberleben unterlegen.

Nur wenige der neueren Schemata wurden direkt miteinander verglichen. Die Mehrzahl der Studien zur Induktionstherapie hat Patienten entweder mit einer festen Zahl von Zyklen bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität behandelt. Bisher liegen nur die Ergebnisse der FIRST-Studie vor, die eine kontinuierliche Therapie mit einer „fixed duration“-Therapie verglichen hat (FIRST Studie). Dabei führte die kontinuierliche Behandlung mit Lenalidomid (Rd) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien-, nicht des Gesamtüberlebens [11]. Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten mit $\geq$ VGPR den größten Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben hatten.

Die zusätzliche Therapie mit osteoprotektiven Arzneimitteln ist bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie indiziert, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Osteolyse [12, 13]. Neben den Bisphosphonaten steht auch der Anti-RANKL-Antikörper Denosumab zur Verfügung.

Sowohl unter Zoledronsäure als auch unter Denosumab kann es zu einer Hypokalzämie kommen, weshalb bei beiden Substanzen Calcium und ggf. Vitamin D3 substituiert werden sollten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

Bei der Erstlinie der Älteren sind auch die Organfunktion, vor allem die Nierenfunktion zu berücksichtigen, im Idealfall in Form eines Komorbiditätsassessments.

Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)
3. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22: 1582-1596, 2021: DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)
4. Durie BGM, 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
5. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 10:53, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8)

6. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ et al.: A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma *Brit J Haematol* 182:222-230, 2018. <https://doi.org/10.1111/bjh.15261>
7. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
8. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
9. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906-917, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402551](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551)
10. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0801479](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479)
11. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018. DOI: [10.1182/blood-2017-07-795047](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-795047)
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma N. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100:1254-1266, 2015. DOI: [10.3324/haematol.2014.117176](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176)
13. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA: Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 121:3325-3328, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-10-435750](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-435750)