



**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: 2025-B-204-z Belantamab Mafodotin**

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

### Belantamab-Mafodotin

[zur Behandlung des refraktären oder rezidierten Multiplen Myeloms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation<sup>1</sup>

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

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

- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021
- Ciltacabtagen Autoleucel – Beschluss vom 15.05.2025
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021
- Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 19. September 2024 (geändert durch den Beschluss vom 19. Dezember 2024)
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024

<sup>1</sup> Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Regelungen des G-BA gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelungen, Mm-R).

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

**Belantamab-Mafodotin  
[zur Behandlung des refraktären oder rezidierten Multiplen Myeloms]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo**

- Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024

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:	
Belantamab- Mafodotin L01FX15 Blenrep	Blenrep ist bei Erwachsenen zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben; und</li> <li>- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.</li> </ul>
<b>Chemotherapien</b>	
Carmustin L01AD01 generisch	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Melphalan L01AA03	Melphalan-ratiopharm wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms [...] angewendet. Melphalan-ratiopharm wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung des

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	multiplen Myeloms [...] angewendet. [...] Melphalan-ratiopharm kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiplen Myelom</li> </ul>

### Weitere antineoplastische Arzneimittel

Bortezomib L01XG01 generisch	Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XG02 Kyprolis	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben
Daratumumab L01FC01 Darzalex	Daratumumab ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</li> <li>- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</li> <li>- Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Elotuzumab L01FX08 Empliciti</p>	<p>Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben</p>
<p>Elranatamab L01FX Elrexio</p>	<p>ELREXFIO wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>
<p>Isatuximab L01FC02 Sarclisa</p>	<p>SARCLISA ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</li> <li>- In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben</li> </ul>
<p>Ixazomib L01XG03 Ninlaro</p>	<p>NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Lenalidomid L04AX04 generisch</p>	<p>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Linvoseltamab N.N. Lynozytic<sup>2</sup></p>	<p>LYNOZYFIC wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasom-Inhibitor, ein Immunmodulator und eine monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>

<sup>2</sup> Nicht auf dem deutschen Markt eingeführt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Panobinostat L01XH03 Farydak	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Pomalidomid L04AX06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.</li> <li>- Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</li> </ul>
Selinexor L01XX66 Nexpovio	<p>Nexpovio ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.</li> <li>- in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</li> </ul>
Teclistamab L01FX24 Tecvayli	TECVAYLI wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Talquetamab L01FX29 Talvey	Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38- Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 generisch	Palliativtherapie maligner Tumoren

Prednisolon H02AB06 generisch	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom</li> <li>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen</li> </ul>
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom</li> </ul> Palliativtherapie maligner Erkrankungen
<b>CAR-T-Zelltherapien</b>	
Idecabtagen vicleucel L01XL07 Abecma	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Ciltacabtagen autoleucel L01XL05 Carvykti	Carvykti ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-204z (Beratung nach § 35a SGB V)  
Belantamab-Mafodotin**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. August 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	24
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen .....	33

## Abkürzungsverzeichnis

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

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

## 1 Indikation

Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, ab 2. Therapielinie.

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

## 2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 780 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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.

Vor Fertigstellung der Synopse wurde am 24.07.2025 die Aktualität eingeschlossener Leitlinien geprüft, es wurde eine aktualisierte Leitlinie identifiziert.

Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Costa BA et al., 2025 [1].

Addition of Elotuzumab to Backbone Treatment Regimens for Multiple Myeloma: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

##### **Fragestellung**

evaluating the addition of this anti-SLAMF7 mAb to backbone antimyeloma regimens.

##### **Methodik**

###### Population:

- Patients with MM

###### Intervention/Komparator:

- standard backbone regimens for MM (doublets or triplets containing dexamethasone plus an IMiD and/or a PI) administered either alone (control arm) or in combination with an anti-SLAMF7 mAb (elotuzumab arm).

###### Endpunkte:

- PFS, OS, ORR

###### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (PubMed), Embase, and Cochrane Library from inception to April 1, 2024.

###### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials" (RoB-2),

##### **Ergebnisse**

###### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs comprising 2705 patients (50% treated with elotuzumab-containing regimens) met our predefined criteria.
- The selected studies included 3 RRMM trials (n = 915) and 5 NDMM trials (n = 1790).

Charakteristika der Population/Studien:

Study (NCT number)	Design (Country)	Population (Interventions Compared)	No. of Patients (Age, Years)		Performance Status		Disease Staging		High-Risk Cytogenetic Abnormalities		No. of Cycles Completed		Follow-Up Duration*
			Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	
DSMM XVII Trial, 2023 (NCT03948035)	Multicenter, open-label, phase III RCT (Austria and Germany)	NDMM, eligible for ASCT (Elo-KRd vs. KRd)	291 (Mdn, 59)	288 (Mdn, 58)	ECOG: 0, 55% 2, 7%	ECOG: 0, 54% 2, 10%	R-ISS: I, 40%; III, 10%	R-ISS: I, 36%; III, 11%	del(17p): 16/244 (7%); t(4;14): 21/240 (9%); t(14;16): 2/228 (1%)	del(17p): 16/248 (6%); t(4;14): 26/248 (10%); t(14;16): 2/236 (1%)	All 6 IND cycles: 92%	All 6 IND cycles: 92%	Min, 5.6 months <sup>†</sup>
ELOQUENT-1 Trial, 2022 (NCT01335399)	Multicenter, open-label, phase II RCT (Multinational)	NDMM, ineligible for ASCT (Elo-Rd vs. Rd)	374 (Mdn, 73)	374 (Mdn, 73)	ECOG: 0, 36% 2, 12%	ECOG: 0, 36% 2, 18%	ISS: I, 30%; III, 28%	ISS: I, 27%; III, 28%	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 43/350 (12%)	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 45/348 (13%)	Mdn, 26 (range, 9-53)	Mdn, 21 (range, 8-46)	Min, 65.3 months; Mdn, 70.6 months
ELOQUENT-2 Trial, 2015 (NCT01239797)	Multicenter, open-label, phase II RCT (Multinational)	RRMM, 1-3 prior LOTs (Elo-Rd vs. Rd)	321 (Mdn, 67)	325 (Mdn, 66)	ECOG: 0-1, 93% 2, 7%	ECOG: 0-1, 90% 2, 10%	ISS: I, 46%; III, 21%	ISS: I, 44%; III, 22%	del(17p): 102/315 (32%); t(4;14): 30/315 (10%); t(14;16): 11/313 (4%)	del(17p): 104/322 (32%); t(4;14): 31/321 (10%); t(14;16): 5/322 (2%)	Mdn, 19 (range, 1-91)	Mdn, 14 (range, 1-83)	Min, 70.6 months
ELOQUENT-3 Trial, 2018 (NCT02654132)	Multicenter, open-label, phase 2 RCT (Multinational)	RRMM, ≥2 prior LOTs (Elo-Pd vs. Pd)	60 (Mdn, 69)	57 (Mdn, 66)	ECOG: 0-2, 100%	ECOG: 0-2, 100%	ISS: I/II, 88%; III, 12%	ISS: I/II, 88%; III, 12%	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 16/49 (33%)	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 18/46 (39%)	Mdn, 9 (range, 1-53)	Mdn, 5 (range, 1-50)	Min, 45 months
GMMG-HD6 Trial, 2024 (NCT02495922)	Multicenter, open-label, phase III RCT <sup>‡</sup> (Germany)	NDMM, eligible for ASCT (Elo-VRd vs. VRd)	142 (Mdn, 59)	139 (Mdn, 59)	WHO: 0-1, 93% 2-3, 7%	WHO: 0-1, 94% 2-3, 6%	ISS: I, 39%; III, 25%	ISS: I, 40%; III, 20%	del(17p): 8/142 (6%); t(4;14): 11/142 (8%); t(14;16): 5/142 (4%);	del(17p): 21/139 (15%);	All 4 IND cycles: 92%; All 26 MT cycles: 54% <sup>§</sup>	All 4 IND cycles: 95%; All 26 MT cycles: 50% <sup>§</sup>	Min, 36 months; Mdn, 49.8 months

**Table 1** (continued)

Study (NCT number)	Design (Country)	Population (Interventions Compared)	No. of Patients (Age, Years)		Performance Status		Disease Staging		High-Risk Cytogenetic Abnormalities		No. of Cycles Completed		Follow-Up Duration*
			Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	
Jakubowiak et al., 2016 (NCT01478048)	Multicenter, open-label, phase II RCT (Multinational)	RRMM, 1-3 prior LOTS (Elo-Vd vs. Vd)	77 (Mean, 65)	75 (Mean, 65)	ECOG: 0, 51% 2, 3%	ECOG: 0, 61% 2, 8%	ISS: I, 43%; III, 18%	ISS: I, 35%; III, 29%	del(17p) and/or t(4;14): 0/36 (0%) <sup>†</sup>	del(17p) and/or t(4;14): 5/33 (15%) <sup>†</sup>	Mdn, 12	Mdn, 7	Min, 28.3 months; Mdn, 15.9 months (Elo-Vd)
Kubo et al., 2020 (NCT02272803)	Multicenter, open-label, phase 2 RCT (Japan)	NDMM, ineligible for ASCT (Elo-Rd vs. Rd)	40 (Mdn, 72)	42 (Mdn, 73)	ECOG: 0-2, 100%	ECOG: 0-2, 100%	ISS: I, 23%; III, 20%	ISS: I, 24%; III, 21%	del(17p) and/or t(4;14): 1/40 (3%) <sup>†</sup>	del(17p) and/or t(4;14): 0/42 (0%) <sup>‡</sup>	Mdn, 13	Mdn, 12	6-72 months
SWOG-1211 Trial, 2021 (NCT01668719)	Multicenter, open-label, phase 2 RCT (United States)	High-risk <sup>§</sup> NDMM, ineligible for ASCT (Elo-VRd vs. VRd)	48 (Mdn, 62)	52 (Mdn, 66)	SWOG: >1, 15%	SWOG: >1, 18%	R-ISS: I, 13%; III, 15%	R-ISS: I, 4%; III, 21%	del(17p): 15/48 (31%); t(14;16): 7/48 (15%)	del(17p): 22/52(42%); t(14;16): 4/52 (8%)	Mdn, 14	Mdn, 8	Mdn, 72 months

\* Longest available follow-up for survival outcomes.

<sup>†</sup> Preliminary results were reported at the completion of induction therapy, which comprised six 28-day cycles.

<sup>‡</sup> Encompassed four treatment groups (induction/maintenance): A1 (VRd/Rd,  $n = 139$ ), A2 (VRd/Elo-Rd,  $n = 141$ ), B1 (Elo-VRd/Rd,  $n = 137$ ), and B2 (Elo-VRd/Elo-Rd,  $n = 142$ ). In this meta-analysis, B2 was defined as the Elo arm (due to Elo exposure across all treatment phases) and A1 was defined as the Control arm (due to lack of Elo exposure in any treatment phase).

<sup>§</sup> Transplant completion rates were 87% for the Elo arm (69% single ASCT, 18% tandem ASCT) and 88% for the Control arm (72% single ASCT, 16% tandem ASCT). Furthermore, 81% Elo arm patients and 82% Control arm patients completed 2 consolidation cycles with the same combination administered during induction.

<sup>¶</sup> Excludes patients with ISS stage I.

<sup>‡</sup> Based on  $\geq 1$  of the following criteria: presence of del(17p), t(14;16), t(14;20) and/or 1q21 gain/amplification; poor risk genomic signature according to the University of Arkansas 70-gene model; primary plasma cell leukemia ( $\geq 2000$  plasma cells/mL or  $\geq 20\%$  plasma cells on peripheral blood); elevated serum lactate dehydrogenase ( $\geq 2$  times the institutional upper limit of normal).

Qualität der Studien:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
DSMM XVII trial, 2023 (NCT03948035)	+	+	+	+	+	+
ELOQUENT-1 trial, 2022 (NCT01335399)	+	+	+	+	+	+
ELOQUENT-2 trial, 2018 (NCT01239797)	+	+	+	+	+	+
ELOQUENT-3 trial, 2023 (NCT02654132)	+	+	+	+	+	+
GMMG-HD6 trial, 2024 (NCT02495922)	+	+	+	+	+	+
Jakubowiak et al., 2016 (NCT01478048)	+	+	+	+	+	+
Kubo et al., 2019 (NCT02272803)	+	+	+	+	+	+
SWOG-1211 trial, 2021 (NCT01668719)	+	+	+	+	+	+

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

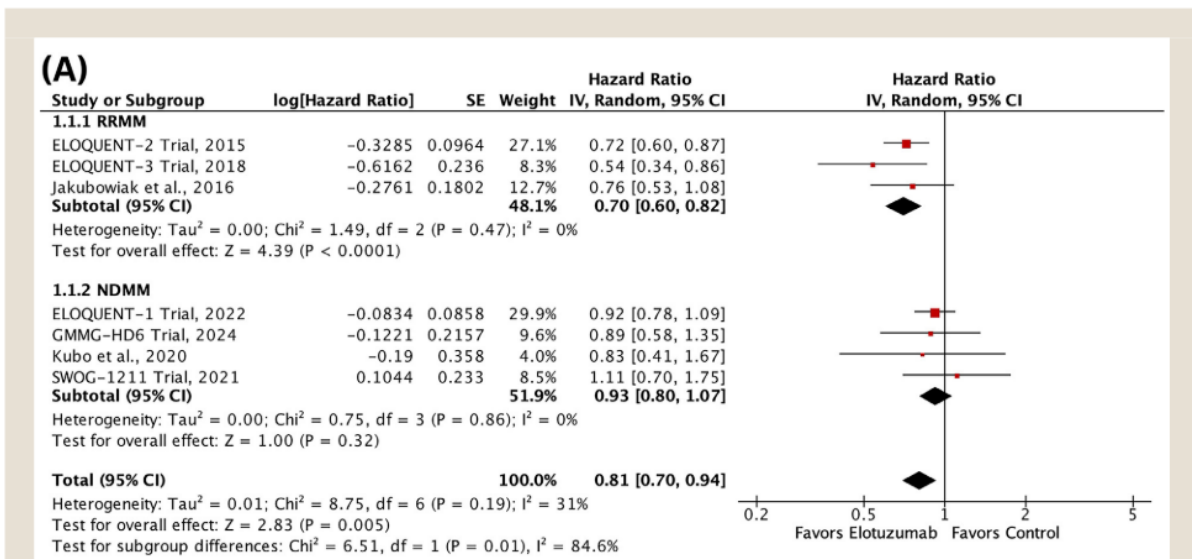
Judgement  
+ Low

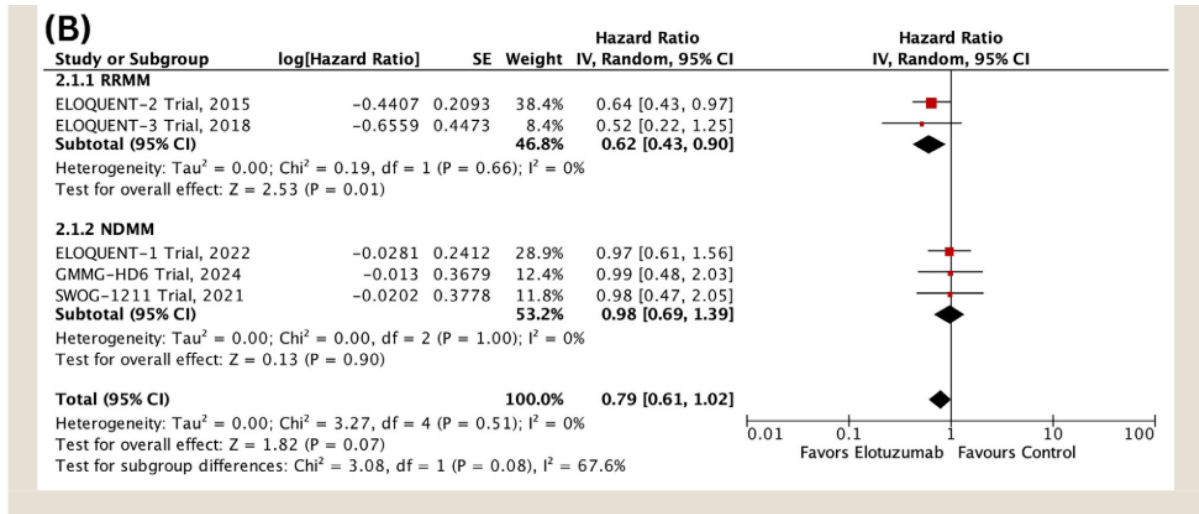
Studienergebnisse:

As illustrated in Figure 2, adding elotuzumab to standard backbone regimens was associated with improved PFS in patients with RRMM (HR, 0.70; 95% CI, 0.60-0.82;  $P < .001$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

In a sensitivity analysis excluding all subjects without definitive presence of del(17p), t(4;14), or t(14;16) per published reports, elotuzumab continued to demonstrate a significant PFS benefit when incorporated into salvage treatment for HRCG patients (HR, 0.62; 95% CI, 0.43-0.90;  $P = .01$ ;  $I^2 = 0\%$ ). However, it did not show a significant advantage in frontline treatment for HRCG patients (HR, 0.98; 95% CI, 0.69-1.39;  $P = .90$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

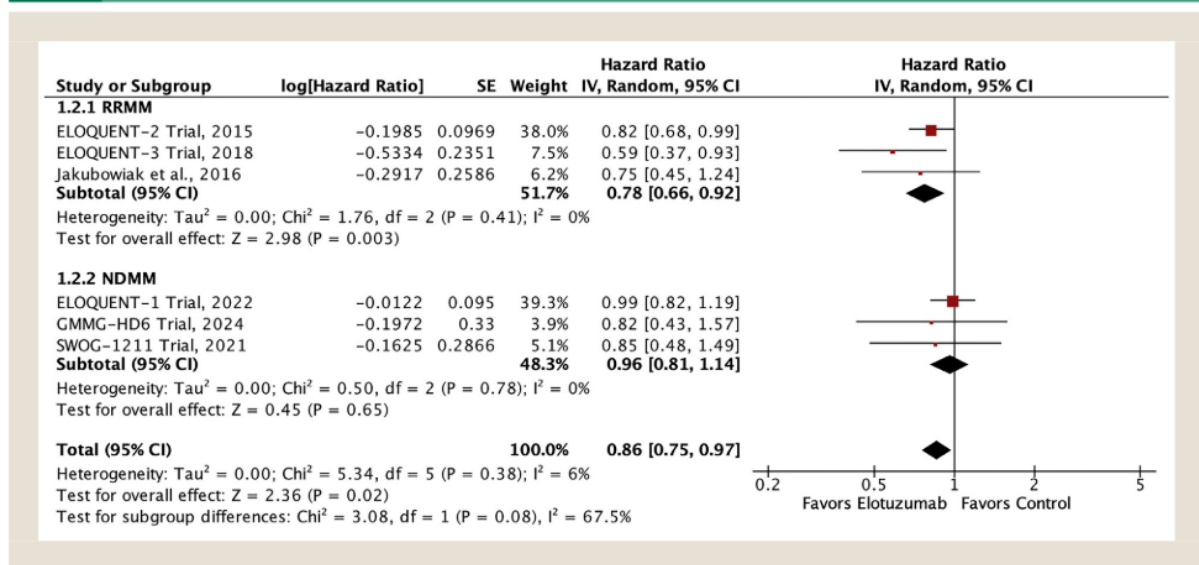
**Figure 2** Progression-free survival. (A) Primary analysis for the entire pooled population; (B) Sensitivity analysis for patients with high-risk cytogenetics. Abbreviations: CI = confidence interval; df = degrees of freedom; IV = inverse variance; M-H = Mantel-Haenszel method; SE = standard error.





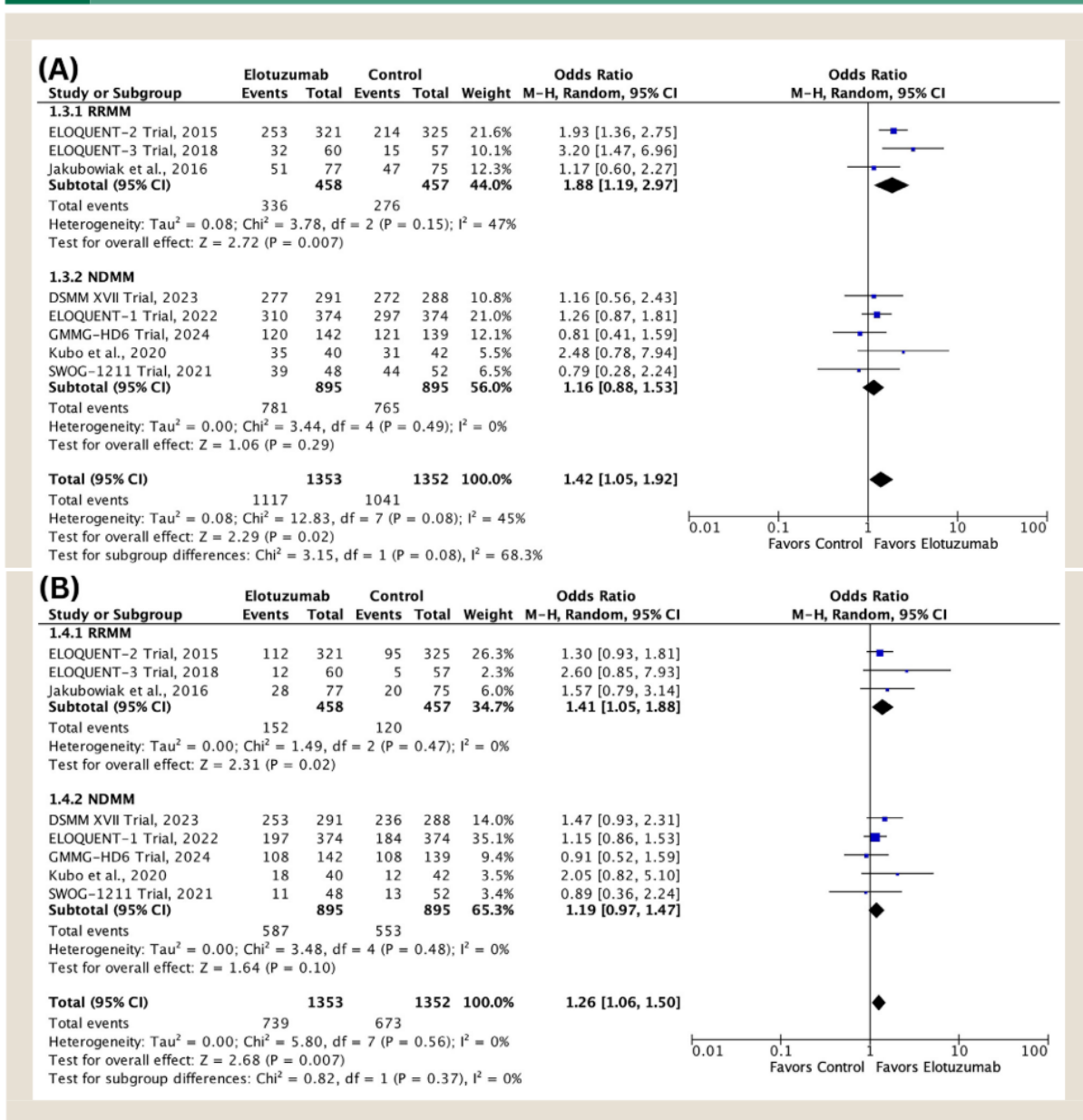
As illustrated in Figure 3, elotuzumab use led to improved OS among patients with RRMM (HR, 0.78; 95% CI, 0.66-0.92; P = .003; I<sup>2</sup> = 0%).

**Figure 3 Overall survival (OS).**  
Abbreviations: *CI* = confidence interval; *df* = degrees of freedom; *IV* = inverse variance; *M-H* = Mantel-Haenszel method; *RRMM* = relapsed/refractory multiple myeloma; *NDMM* = newly diagnosed multiple myeloma; *SE* = standard error.



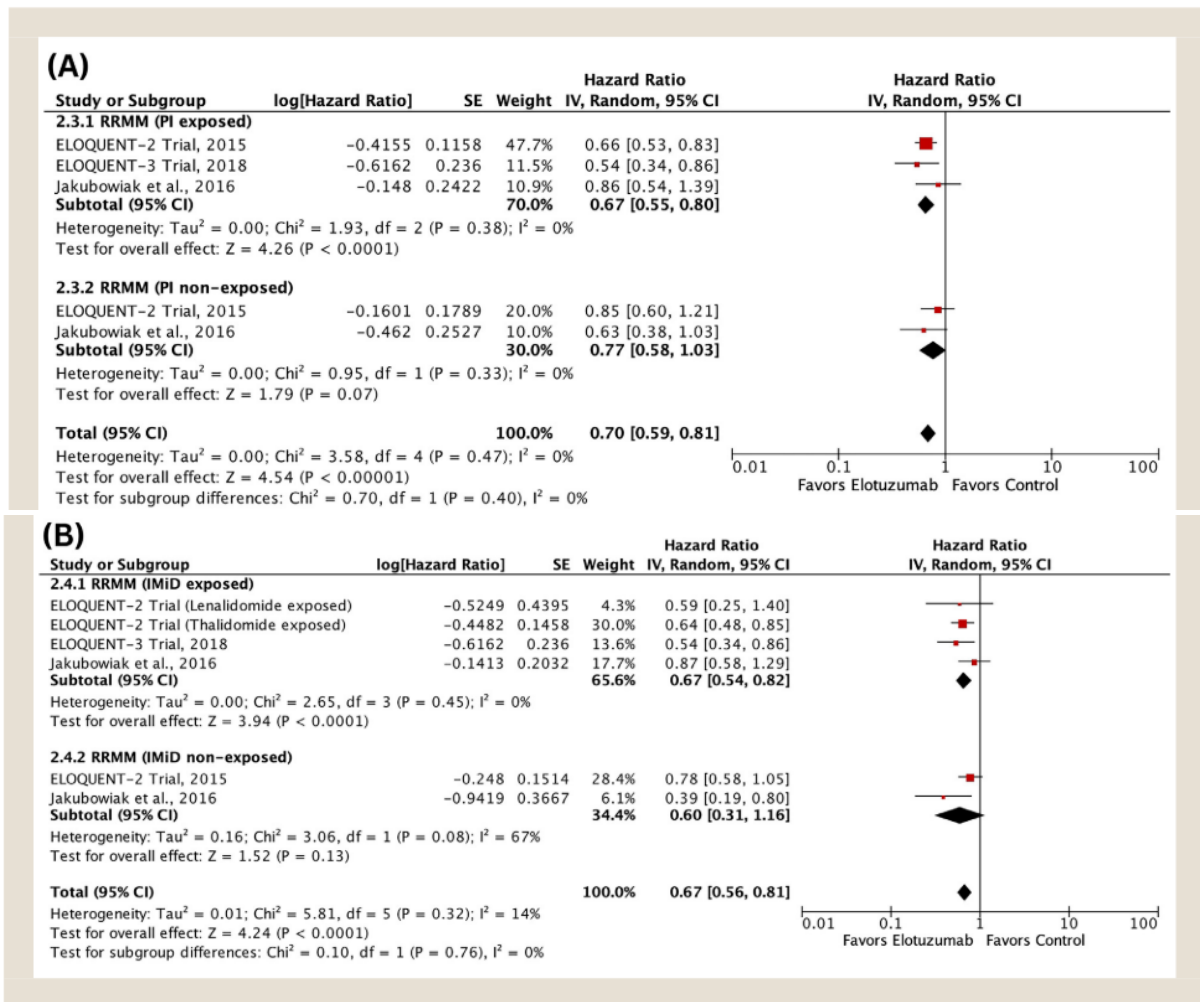
Compared to patients receiving backbone regimens alone for RRMM, those for whom elotuzumab was added showed 88% higher odds of achieving at least a partial response (OR, 1.88; 95% CI, 1.19-2.97; P = .007; I<sup>2</sup> = 47%; Figure 4 A) and 41% higher odds of achieving at least a VGPR (OR, 1.41; 95% CI, 1.05-1.88; P = .02; I<sup>2</sup> = 0%; Figure 4 B).

**Figure 4** Response rates. (A) Overall response rate; (B) Very good partial response or better rate. Abbreviations: *CI* = confidence interval; *df* = degrees of freedom; *IV* = inverse variance; *M-H* = Mantel-Haenszel method; *RRMM* = relapsed/refractory multiple myeloma; *NDMM* = newly diagnosed multiple myeloma; *SE* = standard error.

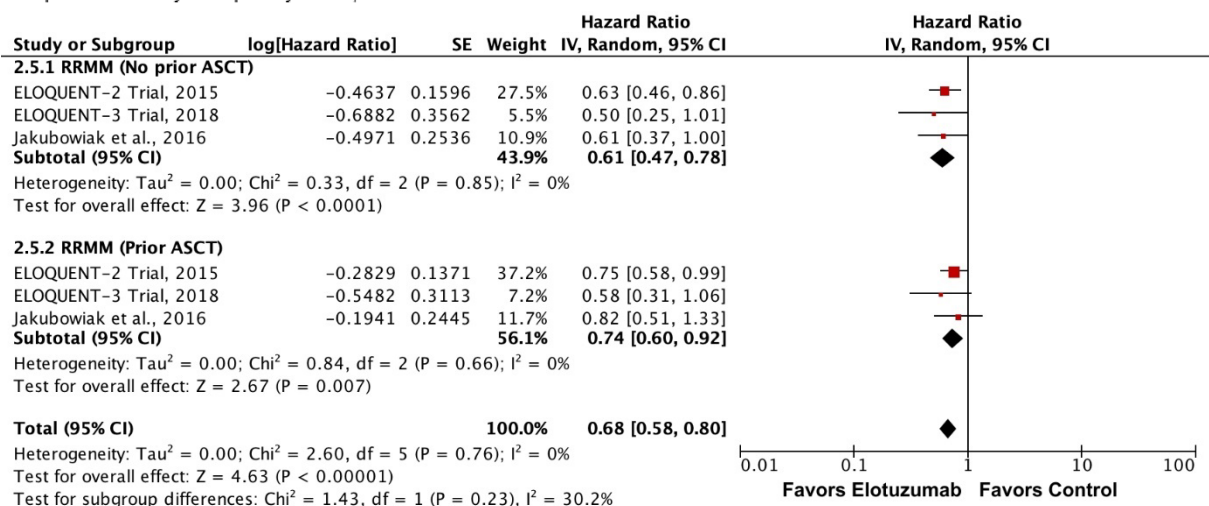


we conducted exploratory subgroup analyses of PFS according to prior treatments within the RRMM cohort. In patients who had previously been exposed to PIs, elotuzumab-containing triplets were associated with a 33% reduction in the odds of progression or death compared to standard doublets (HR, 0.67; 95% CI, 0.55-0.80; P < .001; I<sup>2</sup> = 0%; Figure 5 A). In contrast, elotuzumab use did not significantly affect PFS among patients without prior PI exposure (HR, 0.77; 95% CI, 0.58-1.03; P = .07; I<sup>2</sup> = 0%; Figure 5 A). Correspondingly, elotuzumab-based regimens were associated with a significant improvement in PFS for IMiD-exposed subjects (HR, 0.67; 95% CI, 0.54-0.82; P < .001; I<sup>2</sup> = 0%; Figure 5 B) but not for IMiD-naïve subjects (HR, 0.60; 95% CI, 0.31-1.16; P = 0.13; I<sup>2</sup> = 67%; Figure 5 B). As illustrated in Figure S1, incorporating elotuzumab into RRMM treatment was associated with a significant PFS benefit for individuals either with or without prior highdose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT).

**Figure 5** Subgroup analyses. Progression-free survival in the RRMM cohort according to (A) prior PI exposure and (B) prior IMiD exposure.  
Abbreviations: *CI* = confidence interval; *df* = degrees of freedom; *IMiD* = immunomodulatory drug; *IV* = inverse variance; *M-H* = Mantel-Haenszel method; *PI* = proteasome inhibitor; *RRMM* = relapsed/refractory multiple myeloma; *NDMM* = newly diagnosed multiple myeloma; *SE* = standard error.



**4. Figure S1—Subgroup analysis.** Progression-free survival in relapsed/refractory multiple myeloma patients according to their autologous stem cell transplant status at the time of enrollment in an elotuzumab trial. Abbreviations: *ASCT*: autologous stem cell transplant; *CI*: confidence interval; *df*: degrees of freedom; *IV*: inverse variance; *M-H*: Mantel-Haenszel method; *RRMM*: relapsed/refractory multiple myeloma; *SE*: standard error.



### Safety

The pooled safety population consisted of 2670 patients (50% with NDMM and 50% with RRMM). Grade  $\geq 3$  infections were more common in the elotuzumab arm (HR, 1.58; 95% CI, 1.311-1.91;  $P < .001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure S3A), but there were lower rates of grade  $\geq 3$  neutropenia compared to the control arm (HR, 0.62; 95% CI, 0.51-0.76;  $P < .001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure S2C). No significant differences were observed for grade  $\geq 3$  event rates of anemia (HR, 0.79; 95% CI, 0.55-1.15;  $P = .23$ ;  $I^2 = 68\%$ ; Figure S2A), thrombocytopenia (HR, 0.84; 95% CI, 0.64-1.11;  $P = .22$ ;  $I^2 = 17\%$ ; Figure S2B), or cardiac disorders (HR, 0.86; 95% CI, 0.58-1.26;  $P = .30$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure S3B). Absolute rates of SPMs were 8.6% (3.6% nonmelanoma skin cancers, 4.5% other neoplasms, 0.5% unknown category) in the elotuzumab arm and 7% (2.5% nonmelanoma skin cancers, 3.9% other neoplasms, 0.6% unknown category) in the control arm. Upon comparison, there was a similar cumulative risk of SPMs between the 2 groups (HR, 0.86; 95% CI, 0.58-1.26;  $P = .30$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure S3C).

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

This systematic review and updated meta-analysis of RCTs found significant improvements in survival outcomes and response rates with the addition of elotuzumab to backbone regimens for RRMM, with demonstration of a consistent PFS benefit regardless of cytogenetic risk profile and particularly among patients with previous PI/IMiD exposure. Nevertheless, our results suggest against the application of this anti-SLAMF7 mAb in frontline settings. Apart from more grade  $\geq 3$  infections with elotuzumab, overall safety profiles were similar between treatment arms. Despite the heterogeneity of drug combinations and patient populations, these findings have the potential to inform clinical decision-making and guide the design of future research.

---

### **De Moraes FCA et al., 2024 [2].**

Efficacy and Safety of Anti-CD38 Monoclonal Antibodies in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

### **Fragestellung**

How effective is the addition of anti-CD38 monoclonal antibody to dexamethasone and immunomodulatory agent/proteasome inhibitor therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory MM?

### **Methodik**

#### Population:

- adult patients ( $\geq 18$  years) with documented relapsed or refractory MM
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0, 1, or 2

#### Intervention/Komparator:

- treatment regimens with dexamethasone and immunomodulatory agent/proteasome inhibitor for intervention and **control groups**
- and an anti-CD38 humanized IgG1- $\kappa$  monoclonal antibody for the **intervention group** only

#### Endpunkte:

- The outcomes of interest were **PFS; OS**;
- patients with any grade and, in another analysis, grade  $\geq 3$  of (3) anemia; (4) febrile neutropenia; (5) lymphopenia; (6) neutropenia; (7) thrombocytopenia; (8) arthralgia; (9)

asthenia; (10) back pain; (11) bronchitis; (12) constipation; (13) cough; (14) diarrhea; (15) dyspnea; (16) fatigue; (17) hypertension; (18) insomnia; (19) nausea; (20) peripheral edema; (21) pneumonia; (22) pyrexia; and (23) upper respiratory tract infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library were searched on 29 January 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB-2) Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

N=6 RCTs (n=2191 Patienten)

Charakteristika der Population/Studien:

A total of 1162 patients with relapsed or refractory MM were randomized to receive anti-CD38 monoclonal antibodies and 1029 patients were assigned to the control group. The majority of patients had an ECOG performance status score of 0 (770 patients) and 811 patients had an ECOG  $\geq$  1.

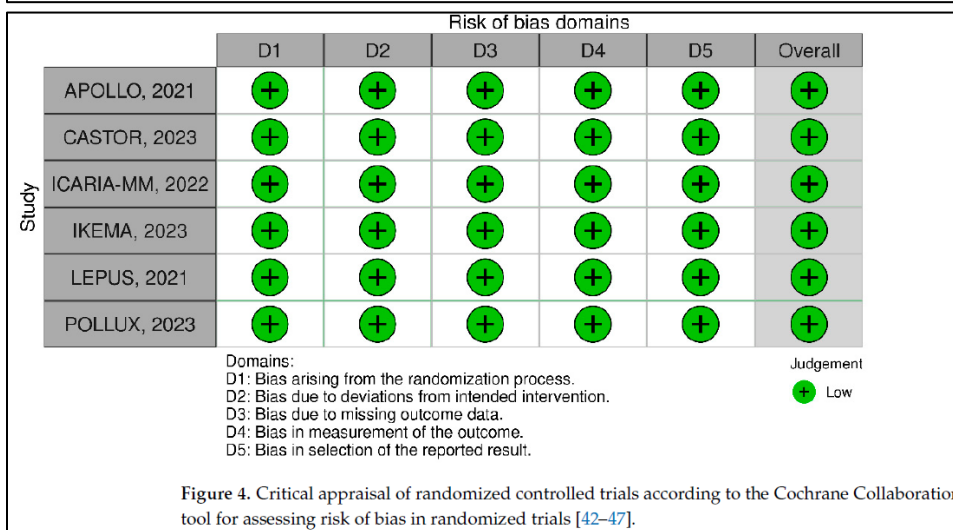
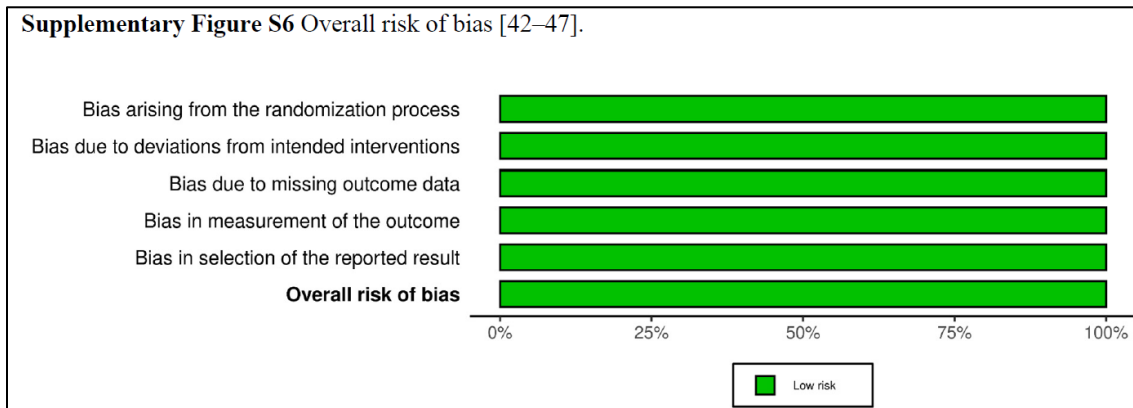
Table 1. Design and characteristics of studies included in the meta-analysis.

Study	Designs	Sample Size	Intervention	Age †	Sex Male/Female	Race	ECOG Status, No (%)	Prior Lines of Therapy	International Staging System Disease Stage	Type of Measurable MM IgG/Non-IgG
APOLLO, 2021 [42]	RCT-phase III	IG:151 CG:153	IG: Daratumumab + polamalidomide + dexamethasone CG: Pomalidomide + dexamethasone	IG: 67 (42–86) CG: 68 (35–90)	IG: 79/72 CG: 82/71	IG: White-135 (89%); Non-white-16 (11%) CG: White-137 (90%); Non-white-16 (10%)	IG: 0–91 (60%); ≥1–60 (40%); CG: 0–77 (50%); ≥1–76 (50%)	IG: 1–16 (11%); 2/3–114 (75%); ≥4–21 (14%) CG: 1–18 (12%); 2/3–113 (74%); ≥4–22 (14%)	IG: I-68 (45%); II-50 (33%); III-33 (22%) CG: I-69 (45%); II-51 (33%); III-33 (22%)	IG: IgG-62 (41%); Non-IgG-89 (59%) CG: IgG-63 (41%); Non-IgG-90 (59%)
CASTOR, 2023 [47]	RCT-phase III	IG:251 CG:247	IG: Daratumumab + bortezomib + dexamethasone CG: Bortezomib + dexamethasone	Overall:64 (30–88)	IG:137/114 CG:148/99	IG: White-216 (86%); Non-white-35(14%) CG: White-219 (88%); Non-white-28 (12%)	IG: 0–106 (42%); ≥1–144 (58%); Not reported: 1 CG: 0–116 (47%); ≥1–131 (53%)	IG: 1–122 (48.6%); 2/3–107 (42.6%); ≥4–22 (9.2%) CG: 1–113 (45.7%); 2/3–106 (42.9%); ≥4–28 (11.4%)	IG: I-98 (39%); II-94 (37%); III-59 (24%) CG: I-96 (39%); II-100 (40%); III-42 (21%)	IG: IgG-125 (67%); Non-IgG-61 (33%); Unknown: 65 CG: IgG-138 (70%); Non-IgG-58 (30%); Unknown: 51
ICARIA-MM, 2022 [43]	RCT-phase III	IG:154 CG:153	IG: Isatuximab + pomalidomide + dexamethasone CG: Pomalidomide + dexamethasone	IG:68 CG:66	IG:89/65 CG:70/83	NA	NA	NA	IG: I-64 (42%); II-53 (34%); III-34 (22%); Unknown-3 (2%) CG: I-51 (33%); II-56 (37%); III-26 (14.5%); Unknown-1 (0.6%)	IG: IgG-102 (66%); Non-IgG-52 (34%) CG: IgG-100 (65%); Non-IgG-53 (35%)
IKEMA, 2023 [44]	RCT-phase III	IG:179 CG:123	IG: Isatuximab + carfilzomib + dexamethasone CG: Carfilzomib + dexamethasone	IG:65 (37–86) CG:63 (33–90)	NA	NA	NA	IG: 1–79 (44.1%); 2/3–97 (55.9%); ≥4–0 CG: 1–55 (44.7%); 2/3–66 (55.3%); ≥4–0	IG: I-89 (49.7%); II-63 (35.2%); III-34 (22%); Unknown-3 (2%) CG: I-71 (57.7%); II-31 (25.2%); III-20 (16.3%); Unknown-1 (0.8%)	NA
LEPUS, 2021 [45]	RCT-phase III	IG:141 CG:70	IG: Daratumumab + bortezomib + dexamethasone CG: Bortezomib + dexamethasone	IG:61.0 (28–79) CG:61.0 (43–82)	IG:85/56 CG:42/28	NA	IG: 0–64 (45.4%); ≥1–77 (54.6%); CG: 0–27 (38.6%); ≥1–43 (61.4%);	IG: 1–41 (29.1%); 2/3–70 (49.6%); ≥4–30 (21.3%) CG: 1–19 (27.1%); 2/3–33 (47.1%); ≥4–18 (25.7%)	IG: I-72 (51.1%); II-45 (31.9%); III-24 (17%) CG: I-34 (48.6%); II-22 (31.4%); III-14 (20%)	IG: IgG-52 (36.9%); Non-IgG-89 (63.1%) CG: IgG-28 (40%); Non-IgG-42 (60%)
POLLUX, 2023 [46]	RCT-phase III	IG:286 CG:283	IG: Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone CG: lenalidomide + dexamethasone	IG:65.0 (34–89) CG:65.0 (42–87)	IG:173/113 CG:164/119	IG: White-207 (72.4%); Non-white-79 (27.6%) CG: White-186 (65.7%); Non-white-97 (34.3%)	IG: 0–139 (48.6%); ≥1–147 (51.4%); CG: 0–150 (53%); ≥1–133 (47%);	IG: 1–149 (52%); 2/3–123 (43%); ≥4–14 (5%) CG: 1–146 (51%); 2/3–118 (41.7%); ≥4–19 (7.3%)	IG: I-137 (48%); II-93 (32.5%); III-56 (19.5%) CG: I-140 (49.5%); II-86 (30.4%); III-57 (20.1%)	G: IgG-151 (73.6%); Non-IgG-54 (26.4%); Unknown: 81 CG: IgG-158 (74.9%); Non-IgG-53 (25.1%); Unknown: 72

† Median (range). CG, control group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IG, interventional group; MM, multiple myeloma; RCT, randomized controlled trial.

## Qualität der Studien:

Supplementary Figure S6 Overall risk of bias [42–47].



## Studienergebnisse:

### Progression-Free Survival

- PFS was evaluated in six RCTs, comprising a total of 2191 patients. Anti-CD38 monoclonal antibodies significantly improved PFS compared to the control group (HR 0.52, 95% CI 0.43–0.61;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 57\%$ ).

### Overall Survival

- OS was evaluated in four RCTs, comprising a total of 1562 patients. Anti-CD38 monoclonal antibodies significantly improved OS compared to the control group (HR 0.72, 95% CI 0.63–0.83;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 31\%$ ).

## Adverse Events

**Table 2. Adverse events of any grade.**

Adverse Events	Events/Total Intervention	Events/Total Control	RR	95% CI	p-Value
Hematological adverse events					
Anemia	543/1144	434/1007	0.99	0.90-1.09	0.83
Febrile neutropenia	49/584	17/580	2.83	1.60-4.87	<0.01
Lymphopenia	155/815	73/736	1.62	0.96-2.74	0.07
Neutropenia	606/1144	376/1007	1.41	1.26-1.58	<0.01
Thrombocytopenia	607/1144	425/1007	1.14	1.02-1.27	0.02
Non-hematological adverse events					
Arthralgia	180/855	101/789	1.69	1.07-2.69	0.03
Asthenia	181/1004	168/939	1.00	0.81-1.24	0.97
Back pain	205/855	135/789	1.38	1.05-1.82	0.02
Bronchitis	187/855	97/789	1.89	1.30-2.75	<0.01
Constipation	199/818	164/735	1.01	0.71-1.43	0.96
Cough	246/843	98/708	2.19	1.77-2.70	<0.01
Diarrhea	458/1144	281/1007	1.41	1.23-1.63	<0.01
Dyspnea	198/855	102/789	1.72	1.38-2.13	<0.01
Fatigue	303/1004	218/939	1.36	0.97-1.91	0.08
Hypertension	124/560	54/427	2.38	0.81-6.99	0.11
Insomnia	198/843	139/708	1.20	0.99-1.45	0.07
Nausea	147/678	94/667	1.55	1.23-1.95	<0.01
Peripheral edema	151/678	88/667	1.70	1.27-2.28	<0.01
Pneumonia	263/1144	175/1007	1.34	1.13-1.59	<0.01
Pyrexia	222/967	122/885	1.63	1.33-1.99	<0.01
Upper respiratory tract infection	423/1144	224/1007	1.64	1.43-1.89	<0.01

**Table 3. Adverse events of grade  $\geq 3$ .**

Adverse Events	Events/Total Intervention	Events/Total Control	RR	95% CI	p-Value
Hematological adverse events					
Anemia	205/1144	173/1007	1.00	0.81-1.24	0.99
Febrile neutropenia	49/584	17/580	2.83	1.65-4.87	<0.01
Lymphopenia	121/815	43/736	2.13	1.24-3.64	<0.01
Neutropenia	455/1144	276/1007	1.64	1.33-2.01	<0.01
Thrombocytopenia	330/1144	225/1007	1.25	1.08-1.44	<0.01
Non-hematological adverse events					
Arthralgia	15/855	7/789	1.62	0.65-4.04	0.30
Asthenia	29/1004	23/939	1.08	0.52-2.22	0.84
Back pain	23/855	11/789	1.98	0.97-4.04	0.06
Bronchitis	27/855	14/789	1.78	0.83-3.84	0.14
Constipation	4/818	4/735	0.88	0.10-7.90	0.91
Cough	1/843	2/708	0.52	0.02-14.73	0.70
Diarrhea	63/1144	25/1007	1.95	1.10-3.47	0.02
Dyspnea	42/855	7/789	5.32	2.39-11.84	<0.01
Fatigue	71/1004	46/939	1.86	1.19-2.91	<0.01
Hypertension	75/560	32/427	2.94	0.62-13.96	0.18
Insomnia	20/843	12/708	1.30	0.62-2.71	0.48
Nausea	8/678	2/667	3.31	0.81-13.56	0.10
Peripheral edema	6/678	4/667	1.25	0.36-4.27	0.73
Pneumonia	173/1144	117/1007	1.31	1.06-1.63	0.01
Pyrexia	19/967	12/885	1.47	0.73-2.98	0.28
Upper respiratory tract infection	44/1144	22/1007	1.97	1.02-3.79	0.04

## Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis involving six RCTs and 2191 patients, we compared dexamethasone and immunomodulatory agent/proteasome inhibitor for both intervention and control groups and an anti-CD38 humanized IgG1- $\kappa$  monoclonal antibody intervention for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. The main results of the pooled analyses were as follows: (1) PFS was better in patients in the anti-CD38 group; (2) OS showed a significant difference in favor of the anti-CD38 group; and (3) adverse events grade  $\geq 3$  such as neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, dyspnea, and pneumonia occurred in a significantly higher proportion of patients in the anti-CD38 group compared to the control.

This is the first meta-analysis of randomized clinical trials to evaluate the efficacy and safety of anti-CD38 therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Our results suggest that this therapy represents a potential treatment option, and its application in clinical practice should be encouraged.

### *Kommentare zum Review*

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

- Ye L et al. [7] basiert auf den gleichen Studien

---

## Huang ZY et al., 2023 [3].

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- RRMM
- Adults

#### Intervention:

- daratumumab-containing regimens

#### Komparator:

- non-daratumumab-containing regimens

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 RCTs(n=2003 patients)

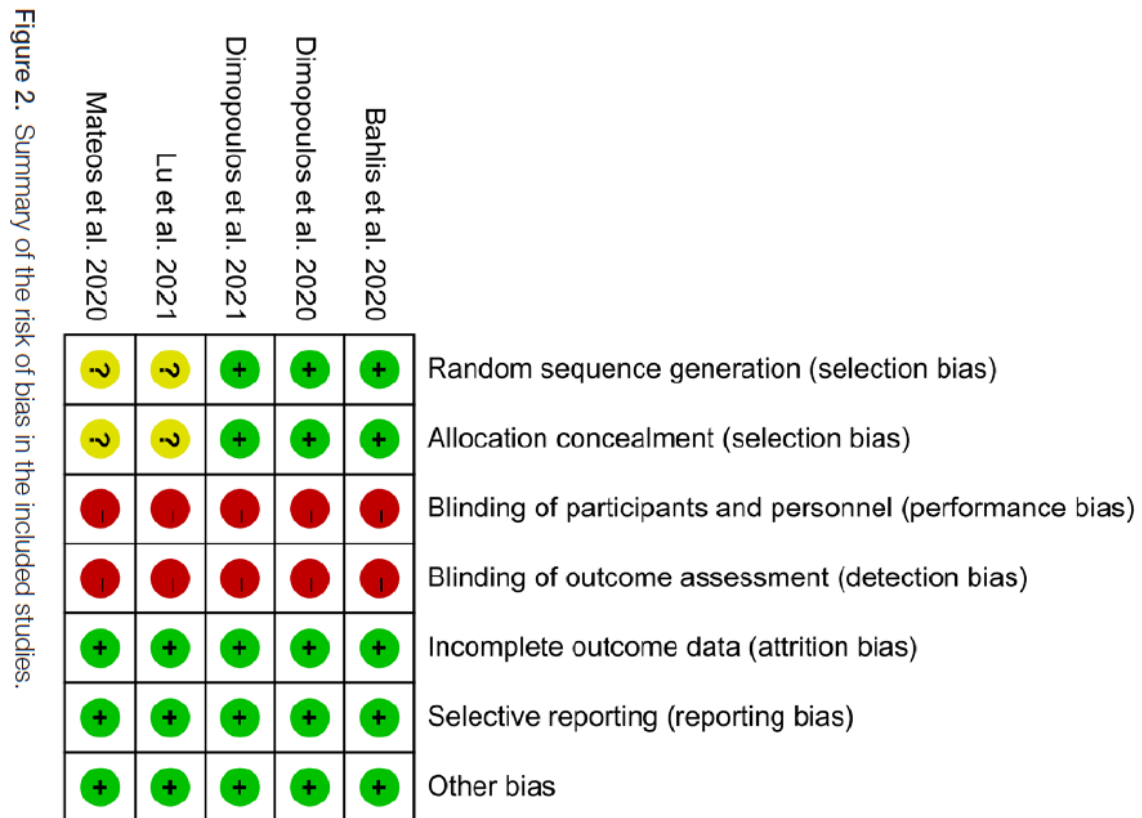
### Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1**  
Main characteristics of the five selected studies in this meta-analysis.

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

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

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- The results showed that daratumumab-based regimens significantly improved progression-free survival compared to control regimens (hazard ratio = 0.44, 95% CI 0.32–0.60,  $P < .00001$ ).
- Additionally, daratumumab-based regimens significantly improved overall response rate compared to control regimens (RR = 1.25, 95% CI 1.16–1.36,  $P < .00001$ ).
- The rate of minimal residual disease was also significantly higher in the daratumumab-based regimens (RR = 6.10, 95% CI 4.09–9.11,  $P < .00001$ ).
- There was an increased risk of pneumonia, upper respiratory tract infections, and diarrhea in the daratumumab-based regimens.

## Fazit der Autoren

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

---

## Noori M et al., 2023 [6].

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Population:

- relapsed/refractory multiple myeloma

#### Intervention/Komparator:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments
- concomitant treatments alone

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs

### Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of included trials.

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

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

- PFS:
  - In three trials that examined the effectiveness of Elotuzumab-based treatment according to the prior lines of therapy, patients who had received one line (HR 0.75, 95%CI 0.59–0.94; I2 = 0.0%) or two-three lines (HR 0.66, 95%CI 0.54–0.82; I2 = 0.0%) of treatments before trial initiation experienced longer PFS in the experimental group compared to the control group. However, patients on four or more prior lines of therapy could not derive benefit from Elotuzomab (HR 0.51, 95%CI 0.24–1.08; I2 = NA). In addition, the PFS benefit did not differ between subgroups (pinteraction: 0.554).
  - Besides, in both groups of patients who had (HR 0.75, 95%CI 0.60–0.93; I2 = 0.0%) or did not have (HR 0.59, 95%CI 0.46–0.76; I2 = 0.0%) previous stem cell transplantation, the PFS substantially improved by receiving Elotuzumab with greater but not significant benefit for those patients that had no history of transplantation (pinteraction: 0.174).
  - Finally, Elotuzumab-based therapy was found to be more effective than non-Elotuzumab-based treatment in improving PFS for relapsed/refractory MM patients (HR 0.70, 95%CI 0.60–0.82; I2 = 0.0%), while it was not beneficial for newly diagnosed/untreated MM patients (HR 0.93, 95%CI 0.79–1.10; I2 = 0.0%). Notably, a substantial greater PFS benefit was evident in relapsed/refractory MM patients relative to newly diagnosed/untreated MM patients (p interaction: 0.016).
- OS:
  - The pooled results indicated that while one prior line of therapy had no impact on OS (HR 1.00, 95%CI 0.76–1.31; I2 = NA), patients who experienced two-three (HR 0.72, 95% CI 0.57–0.92; I2 = 0.0%) and four or more than four (HR 0.42, 95%CI 0.20–0.89; I2 = NA) lines of prior therapy had significantly longer OS when received Elotuzumab compared to the control group.
  - Interestingly, the level of OS benefit significantly differed between the subgroups of patients, with the greatest benefit being the patients who received  $\geq 4$  prior lines of therapy (pinteraction: 0.046). Moreover, in both groups of patients who had undergone stem-cell transplantation (HR 0.83, 95%CI 0.65–1.05; I2 = 0.0%) or had not had transplantation experience (HR 0.78, 95%CI 0.60–1.00; I2 = 84.1%), the OS was comparable between experimental and control group (pinteraction: 0.724).
  - The only concomitant regimen that improved OS in the Elotuzumab group relative to the control group was Pomalidomide plus Dexamethasone (HR 0.59, 95%CI 0.37–0.94; I2 = NA).
  - However, concurrent administration of either Lenalidomide plus Dexamethasone (HR 0.90, 95%CI 0.79–1.03; I2= 47.2%), or Lenalidomide plus Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.78, 95%CI 0.40–1.54; I2= NA), or Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.61, 95%CI 0.32–1.16; I2 = NA) regimens along with Elotuzumab

had no impact on OS of MM patients. The difference in OS benefit was not significant between the subgroups of concomitant treatments (p interaction: 0.232).

- Furthermore, relapsed/refractory MM patients showed remarkable longer OS in Elotuzumab group (HR 0.77, 95%CI 0.65–0.91; I2 = 9.0%), while newly diagnosed/untreated MM patients showed no improvement in OS after Elotuzumab therapy (HR 0.97, 95%CI 0.81–1.17; I2 = 0.0%) (p interaction: 0.06)
- Safety:
  - Regarding TRAEs, the results of the pooled analysis showed that the rate of serious AEs was substantially higher in the group of Elotuzumab combination therapy relative to the group of non-Elotuzumab treatment regimen (RR 1.12, 95% CI 1.05–1.20; I2 = 47.0%). However, the rate of any AEs (RR 1.01, 95%CI 1.00–1.02; I2 = 37.6%), grade 3–4 AEs (RR 1.03, 95%CI 0.90–1.18; I2 = 73.5%), grade 5 AEs (RR 1.00, 95%CI 0.95–1.07; I2 = 73.5%), AEs led to treatment discontinuation (RR 1.09, 95%CI 0.97–1.22; I2 = 1.9%), and hematologic AEs (RR 0.98, 95%CI 0.91–1.06; I2 = 42.9%) did not differ between experimental and control groups. In the case of AEs of special interest, a higher rate of infection (RR 1.09, 95%CI 1.04–1.16; I2 = 0.0%) and cardiac disorders (RR 1.32, 95%CI 1.12–1.57; I2 = 0.0%) were observed in Elotuzumab group, while the rate of second primary malignancies (RR 0.98, 95%CI 0.48–2.04; I2= 76.2%) was comparable between the two groups

### Fazit der Autoren

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

### 3.3 Leitlinien

---

**Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2022 [4,5].**

*Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

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

## 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 (Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre)

### Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Recherche: 05.04.2019

### LoE/GoR

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

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

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

## Empfehlungen

14.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Therapie im Rezidiv <i>sollte</i> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[450]; [146]; [451] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

## Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine autologe Stammzelltransplantation <i>sollte</i> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[475] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

<b>14.8</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine autologe Re-Transplantation <b>kann</b> erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
<b>GRADE</b>	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
<b>14.9</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, <b>kann</b> eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
<b>GRADE</b>	[375]; [373]; [478]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
<b>14.11</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender verfügbar ist, <b>können</b> auch von nicht verwandten HLA-kompatiblen Fremdspendern transplantiert werden.
<b>GRADE</b>	[492]; [493]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

### Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv (Ausschnitte)

<b>14.12</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien <b>sollte</b> geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens
<b>14.13</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien <b>sollte</b> geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

<b>14.14</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf <b>sollte</b> geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens
<b>14.15</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs <b>kann</b> gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

#### Referenzen

137. Gay, F., Engelhardt, M., Terpos, E., Wasch, R., Giaccone, L., Auner, H. W., et.al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217780>
146. Hari, P., Romanus, D., Luptakova, K., Blazer, M., Yong, C., Raju, A., et.al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol*, 2018. 9(2): p. 138-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29056336>
279. Alvares, C. L., Davies, F. E., Horton, C., Patel, G., Powles, R., Morgan, G. J., The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica*, 2006. 91(1): p. 141-2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434386>
373. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., et.al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1110-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
375. Björkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H., Hermans, J., Alegre, A., Apperley, J., et.al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 1996. 88(12): p. 4711-8.
393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
408. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., 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(10068): p. 519-527., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
445. Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., et.al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*, 2017. 178(6): p. 896-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>
446. Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., et.al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(14): p. 1319-1331., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
447. Dimopoulos, M. A., Stewart, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*, 2017. 177(3): p. 404-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211560>
448. Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., et.al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631116>
449. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., et.al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1621-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>

450. Fouquet, G., Tardy, S., Demarquette, H., Bonnet, S., Gay, J., Debarri, H., et.al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 2013. 119(20): p. 3680-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921945>
451. Zago, M., Oehrlein, K., Rendl, C., Hahn-Ast, C., Kanz, L., Weisel, K., Lenalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma disease: feasibility and benefits of long-term treatment. *Ann Hematol*, 2014. 93(12): p. 1993-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974802>
455. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., et.al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 754-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
456. Botta, C., Ciliberto, D., Rossi, M., Staropoli, N., Cuce, M., Galeano, T., et.al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*, 2017. 1(7): p. 455-466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296961>
457. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 2017. 31(6): p. 1368-1374., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025582>
458. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et.al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1327-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>
459. Kropff, M., Vogel, M., Bisping, G., Schlag, R., Weide, R., Knauf, W., et.al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*, 2017. 96(11): p. 1857-1866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905189>
460. Lopuch, S., Kawalec, P., Wisniewska, N., Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015. 20(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580409>
461. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hajek, R., et.al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 2017. 31(1): p. 115-122., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491641>
462. Ruggeri, Kai, Maguire, Áine, Schmitz, Susanne, Haller, Elisa, Walsh, Cathal, Bowden, Jack, et.al. Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*, 2015. 126(23): p. 2103-2103.
463. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Liu, Y., Guo, H., Liu, Y., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 113: p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427514>
464. van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A., Sonneveld, P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(12): p. 1312-1319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240968>
465. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., et.al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*, 2017. 8(20): p. 34001-34017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454113>
466. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., et.al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 27-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
475. Attal, M, Lauwers-Cances, V, Hulin, C, Leleu, X, Caillot, D, Escoffre, M, et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England journal of medicine*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html>, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611750?articleTools=true>
476. Sellner, L., Heiss, C., Benner, A., Raab, M. S., Hillengass, J., Hose, D., et.al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*, 2013. 119(13): p. 2438-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>
477. Cook, G., Williams, C., Brown, J. M., Cairns, D. A., Cavenagh, J., Snowden, J. A., et.al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 874-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>
478. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., et.al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from

- the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 2005. 105(11): p. 4532-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
479. Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., et.al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(12): p. 2039-2051., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428082>
480. Kumar, S., Mahmood, S. T., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42(6): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>
492. El-Cheikh, J., J.-M. Crocchiolo R Fau - Boher, S. Boher Jm Fau - Furst, A.-M. Furst S Fau - Stoppa, P. Stoppa Am Fau - Ladaique, C. Ladaique P Fau - Faucher, B. Faucher C Fau - Calmels, L. Calmels B Fau - Castagna, C. Castagna L Fau - Lemarie, J.-M. S. Lemarie C Fau - De Colella, D. De Colella Jm Fau - Coso, R. Coso D Fau - Bouabdallah, C. Bouabdallah R Fau - Chabannon, D. Chabannon C Fau - Blaise and D. Blaise, Comparable outcomes between unrelated and related donors after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. 1600-0609 (Electronic), 2012.
493. Freytes, C. O., Vesole, D. H., LeRademacher, J., Zhong, X., Gale, R. P., Kyle, R. A., et.al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(3): p. 416-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270389>

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)  
am 14.03.2025

#	Suchschritt
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} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	Multiple Myeloma[mh]
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*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((((#5) AND ("2020/03/01"[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]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	<b>systematische Reviews</b>
7	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR

#	Suchschritt
	((("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 epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(((#7) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
9	(#8) NOT (#6)
10	(#9) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	#9 NOT #10

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Costa BA, Costa TA, Chagas GCL, Mouhieddine TH, Richter J, Usmani SZ, et al.** Addition of elotuzumab to backbone treatment regimens for multiple myeloma: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025;25(1):32-44.
2. **De Moraes FCA, Sano VKT, Lôbo AOM, Kelly FA, Morbach V, Pasqualotto E, et al.** Efficacy and safety of anti-cd38 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pers Med* 2024;14(4):360.
3. **Huang ZY, Jin XQ, Liang QL, Zhang DY, Han H, Wang ZW.** Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(38):e35319.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples\\_Myelom/LL\\_Multiples\\_Myelom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples\\_Myelom/LL\\_Multiples\\_Myelom\\_Leitlinienreport\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf).
6. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** Safety and efficacy of elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023;23(3):327-338.
7. **Ye L, Zhou F, Cheng D, Xie M, Yan X, Xue Y, et al.** Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023;13:1240318.

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

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

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