

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

5. Juni 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

Ciltacabtagen Autoleucel

veröffentlicht am 15. Mai 2023
Vorgangsnummer 2023-02-15-D-919
IQWiG Bericht Nr. 1554

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das zweite Verfahren zu einem CAR-T-Zellprodukt in dieser Indikation. Es ist zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	erheblich	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Ciltacabtagen Autoleucel handelt es sich um ein Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkt der zweiten Generation.
- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die in den USA und Japan durchgeführte Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Ergebnisse mit der prospektiven, auch in Deutschland durchgeführten Beobachtungsstudie LocoMMotion bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien.
- Ciltacabtagen Autoleucel führte zu einer Ansprechrate von 83,1%, die Mehrheit erreichte eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 27,4 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,6 Monaten nicht erreicht.
- Die Ergebnisse von Ciltacabtagen Autoleucel waren den Real-World-Daten aus LocoMMotion hoch signifikant überlegen.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat 80,6% der Pat. auf, im CTCAE Grad 3/4 bei 4%. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4.

Die Ergebnisse von Ciltacabtagen Autoleucel sind die bisher besten Therapieergebnisse bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens 3 Vortherapien. Das wird durch den Vergleich mit den Daten von LocoMMotion bestätigt.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich

in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-4].

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u. a. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.

Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten [3]. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [4-6]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:

- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib [5-20];
- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörpern, präferenziell ein anderes Präparat;
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden [21-23].

Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) der zweiten Generation. Im Unterschied zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne neben der CD3-Zeta- auch eine kostimulatorische 4-1BB-Signaldomäne. Ciltacabtagen Autoleucel besitzt zwei Antigen-Bindungsdomänen (VHH), die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen.

Daten aus der Zulassungsstudie von Ciltacabtagen Autoleucel sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucel beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
CARTITUDE-1 [24, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti- CD38 AK ⁶	-	Ciltacel	124	83,1 ⁶	27,43	n. e.
LocoMMotion, [25, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti- CD38 AK	Real- World- Clinical Practice	Ciltacel	124 + 174	31,0 vs 83,1 p < 0,0001	4,6 vs 27,43 0,25 ⁷ p < 0,0001	14,2 vs n.e. ⁸ 0,30 ⁷ p < 0,0001

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrates (sCR – stringentes vollständiges Ansprechen, CR – vollständiges Ansprechen, VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen, PR – partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucel

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist vor allem die multizentrische, in der USA und Japan durchgeführte Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Ausgewertet werden die Daten dieser Pat.:

- USA-Kohorte, Phase Ib 35
- USA-Kohorte, Phase II 78
- Japan-Kohorte 13

Ausgeschlossen wurden 2 Pat., die keine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie aufwiesen. Daraus resultiert eine Analyse-Population der Studie CARTITUDE-1 von N=124 Patienten. In der Primärpublikation waren die Daten von 113 Pat. ausgewertet worden.

Der pU vergleicht die Daten von CARTITUDE-1 mit Daten von LocoMMotion. LocoMMotion ist eine prospektive, internationale, multizentrische Studie zum Vergleich von Real-World-Daten bei Pat. mit derselben Vortherapie wie in CARTITUDE. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die LocoMMotion-Studie sind mit der CARTITUDE-Studie vergleichbar. Auch für die LocoMMotion-Studie waren Anforderungen an den Allgemeinzustand des Pat. (ECOG 0, 1) gestellt. Hinsichtlich der geforderten Vortherapien waren die beiden Studien in den Einschlusskriterien identisch. An LocoMMotion waren mehrere deutsche Zentren beteiligt. Die LocoMMotion Studie wurde in Deutschland an Zentren durchgeführt, die CAR-T Zelltherapien beim Multiplen Myelom durchführen und somit vergleichbare Patientenpopulationen behandeln, die auch in CARTITUDE-1 eingeschlossen wurden. Die CARTITUDE-1 Studie hat nicht parallel an den Zentren rekrutiert.

Die Ergebnisse von CARTITUDE-1 und von LocoMMotion wurden in Peer-Review-Journals publiziert [24, 25].

4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Der Median der Gesamtüberlebenszeit in CARTITUDE-1 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Nach 12 Monaten lag die Gesamtüberlebensrate bei 89%. Derzeit ist kein Plateau erkennbar.

Im indirekten Vergleich mit den Daten aus LocoMMotion zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen Autoleucel.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die Ansprechrage war primärer Endpunkt von CARTITUDE-1. Sie betrug 83,1%. In der Publikation von 113 Pat. erreichten 67% ein stringentes, komplettes Ansprechen [24].

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ciltacabtagen Autoleucel führte zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 27,4 Monaten. Im indirekten Vergleich mit den Daten aus LocoMMotion zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen Autoleucel.

In der Kaplan-Meyer-Analyse der Daten von Ciltacabtagen Autoleucel ist bisher bis zu einer Nachbeobachtungszeit von etwa 30 Monaten kein Plateau erkennbar.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in CARTITUDE-1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY-20 und der EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertungen zeigen in den intraindividuellen Vergleichen gegenüber der Baseline Anhaltspunkte für Verbesserungen von Parametern der Lebensqualität.

Der indirekte Vergleich ist durch niedrige Rücklaufquoten in LocoMMotion beeinträchtigt.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf [24, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (87,1%), Anämie (70,2%) und Thrombozytopenie (59,7%), Infektionen (24,2) und febrile Neutropenie (14,5%).

Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 80,6% der Pat. auf. In der Publikation der Daten wird ein Cytokine-Release-Syndrom im CTCAE Grad 3/4 bei 4% und im Grad 5 bei einem Patienten beschrieben. Dieser Patient hatte gleichzeitig eine hämophagozytische Lymphohistiozytose entwickelt. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens. Die Daten von LocoMMotion werden nicht berücksichtigt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Ciltacabtagen Autoleucel ist das zweite CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, Lenalidomid und Daratumumab ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel sind vor allem:

Wirksamkeit

Die Gesamtansprechrate liegt bei über 80%, etwa zwei Drittel der Pat. erreichen eine stringente, komplette Remission. Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechraten anderer Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation. Im indirekten Vergleich liegen diese Ansprechraten auch oberhalb der Ergebnisse von Idecabtagen vicleucel.

Allerdings zeichnet sich in der aktuellen Analyse bisher kein Plateau beim progressionsfreien Überleben und bei der Gesamtüberlebenszeit ab.

Vergleichstherapie

Der pU legt einen sehr ausführlichen Vergleich mit Daten von LocoMMotion vor, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Pat. mit Multiplem Myelom, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Relativ am häufigsten wurden Carfilzomib / Dexamethason, Pomalidomid / Cyclophosphamid / Dexamethason und Pomalidomid / Dexamethason eingesetzt. Dies entspricht auch der gängigen Behandlungspraxis zur Therapie der Pat. in Deutschland in der genannten Erkrankungssituation. Der Vergleich bestätigt die Überlegenheit von Ciltacabtagen Autoleucel in der Wirksamkeit dieses CAR-T-Zellproduktes. Auch über den Vergleich zu der LocoMMotion-Studie hinaus sind die in der CARTITUDE-1 Studie erreichten Ansprech- und Überlebensdaten in keiner anderen Studie in der Behandlung des RRMM nach der hier vorausgesetzten Vortherapie erreicht.

Strukturkriterien

Erforderliche Kompetenzen sind:

1. fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom
2. zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit autologen Zellen
3. intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen.

Die Erfahrungen mit Ciltacabtagen Autoleucel müssen in die nächste Revision der aktuellen ATMP-Richtlinie integriert werden.

Weitere Daten

Die Ergebnisse der randomisierten CARTITUDE-4 Studie zum Vergleich von Ciltacabtagen Autoleucel versus Standard-of-Care in der Behandlung des RRMM im 1.-3. Rezidiv sind auf dem ASCO Kongress 2023 vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert worden. Das hochsignifikante Ergebnis der Studie hinsichtlich des primären Endpunktes PFS mit einer HR von 0,26 unterstreicht die Bedeutung dieser zellulären Therapie für die Behandlung des Multiplen Myeloms.

Die Daten zu Ciltacabtagen Autoleucel sind die bisher besten Therapieergebnisse bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien. Für evidenzbasierte Leitlinien-Empfehlungen zur zukünftigen Therapiesequenz sind Daten randomisierter Studien erforderlich.

6. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 6: 781-794, 2019. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 18: 1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30578-8)
7. Dimopoulos M, Dytfield D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
8. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
9. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
10. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 22: 801-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
12. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 23:65-76, 2022. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00579-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00579-9)
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)

14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
15. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)
16. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614)
17. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 398:665-674, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
18. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
19. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
20. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, Abstract 84, Blood* 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
21. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
22. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
23. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al.: Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 9:e98-e110, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1)
24. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
25. Mateos MV, Weisel K, Martin T et al.: Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* Dec 22, 2022. DOI: [10.3324/haematol.2022.280482](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280482)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik 5, Nürnberg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.