

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

22. April 2022

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

**Idecabtagen vicleucel**

**veröffentlicht am 1. April 2022**

**Vorgangsnummer 2022-01-01-D-779**

**IQWiG Bericht Nr. 1320**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Idecabtagen vicleucel (Abecma®)
  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 Idecabtagen vicleucel (Abecma®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Es ist zugelassen für Patient\*innen, 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
-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Idecabtagen vicleucel handelt es sich um ein Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkt.
- 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 internationale, multizentrische Phase-II-Studie KarMMa. Die Patient\*innen hatten im Median 6 Vortherapien erhalten.
- Idecabtagen vicleucel führte zu einer Ansprechrate von 67,6%, einer progressionsfreien Überlebenszeit von 9,1 Monaten und zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 23,3 Monaten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,9 Monaten.
- Im intraindividuellen Vergleich verbesserten sich vor allem Fatigue, Schmerzen und körperliche Funktionen, welche als Therapieansprechen bewerten sind.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag bei 99%. Im Vordergrund standen hämatologische Nebenwirkungen aufgrund der vorbereitenden, Lymphozyten-depletierenden Therapie und des Cytokine-Release-Syndroms mit Knochenmark-Depression. Ein schweres Cytokine-Release-Syndrom trat bei 18% der Patient\*innen auf, eine Neurotoxizität  $\geq$  Grad 3 bei 3%.

Das CAR-T-Zellprodukt Idecabtagen vicleucel ist eine hoch wirksame Therapie bei Patient\*innen mit Multiplem Myelom, die auf Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren und Anti-CD38-Antikörper refraktär sind. Ein kuratives Potenzial ist beim Einsatz von Idecabtagen vicleucel in dieser Patientenpopulation bisher nicht erkennbar, Langzeitremissionen > 2 Jahre nach CAR-T-Zell-Gabe sind beschrieben. Zur Quantifizierung eines Zusatznutzens sind vergleichende Studien erforderlich.

## 2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung [1, 2]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1, 2]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So

beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

### 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 Patient\*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient\*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.

Patient\*innen, 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 beiden letzten Jahren liegt die mediane Überlebenszeit von Patient\*innen, 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:

- immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid [7, 8];
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib [9, 10];
- Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus einer Vortherapie bei Patient\*innen mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit;

Neue, in dieser Indikation zugelassene Substanzen und Kombinationen sind (alphabetische Reihenfolge):

- Belantamab Mafodotin [11]
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason [12]
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason [13]
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason [14]
- Selinexor Monotherapie und Selinexor in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason [15, 16]
- Venetoclax [17] bei Nachweis einer Translokation t(11;14)

- Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [18], Cyclophosphamid, pegyliertes liposomales Doxorubicin [19] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie DCEP oder DT-PACE, die teils über kontinuierliche Infusion verabreicht werden.

Idecabtagen vicleucel gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen). CAR-T-Zellen sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatient\*innen. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen der Patient\*innen. Die genmodifizierten T-Zellen können HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patient\*innen erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [20].

Für die Therapie mit Idecabtagen vicleucel werden zunächst autologe T-Zellen mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen des Oberflächenantigens BCMA transfiziert. BCMA ist ein Rezeptor aus der Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (Tumor Necrosis Factor Receptor, TNFR). BCMA wird auf reifen B-Lymphozyten exprimiert und ist auf malignen Plasmazellen überexprimiert.

Sicherheit und Wirksamkeit von Idecabtagen vicleucel wurden in einer Phase-I und in einer Phase-II-Studie generiert. Daten sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Idecabtagen vicleucel beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom**

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
KarMMa [21, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK <sup>6</sup>	-	Ide-Cel (300 – 450 x 10 <sup>6</sup> CAR positive T-Zellen)	136	67,6 <sup>6</sup>	9,1	23,3

<sup>1</sup> N - Anzahl Patientinnen; <sup>2</sup> RR – Ansprechrate (sCR – stringentes vollständiges Ansprechen, CR – vollständiges Ansprechen, VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen, PR – partielles Ansprechen; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper <sup>6</sup> **Ergebnis für Neue Therapie;**

#### 4. Dossier und Bewertung von Idecabtagen vicleucel

##### 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, internationale Phase-II-Studie KarMMa. Ausgewertet werden die Daten von Patient\*innen, die die in der Zulassung festgeschriebene Zahl von 300 – 450 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven T-Zellen erhalten haben. Die Patient\*innen hatten im Median 6 Vortherapien erhalten. Die vorbereitende, Lymphozyten-depletierende Therapie bestand aus Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>) und Cyclophosphamid (300 mg/m<sup>2</sup>) an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Zusätzlich werden im Dossier die Daten derjenigen Patient\*innen aus der Phase-I-Studie CRB-401 ausgewertet, die ebenfalls die ausreichende Zahl von CAR-T-Zellen erhielten.

Datenschnitt war der 21. 12. 2020.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [21, 22].

#### **4. 3. Patient\*innen-relevante Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patient\*innen mit rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

Der Median der Gesamtüberlebenszeit in KarMMa lag bei 23,3 Monaten. Nach 30 Monaten ist bei der Gesamtüberlebenszeit kein Plateau erkennbar.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

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

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von KarMMa. Sie betrug 67,6%. Die meisten Patient\*innen erreichten eine partielle Remission (PR) oder eine sehr gute partielle Remission (VGPR). 29,4% der Patient\*innen erreichten ein stringentes, komplettes Ansprechen. In der höchsten und jetzt zugelassenen Dosisstufe (450 Mio. Zellen) betrug die CRS-Rate > 80% und die CR-Rate > 32%.

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Idecabtagen vicleucel führte zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 9,1 Monaten, bei Patienten in der höchsten und jetzt zugelassenen Dosisstufe (450 Mio. Zellen) 11,3 Monate und bei Patienten, welche eine CR erzielten, 20,4 Monate.

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

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in KarMMa mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20 erhoben. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Verlauf Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund bei Schmerzen, Krankheitssymptomen, Fatigue, körperlicher Funktion, kognitiver Funktion und beim allgemeinen Gesundheitsstatus. Die Verbesserungen bei Fatigue, Schmerzen und körperlicher Funktionen waren nachhaltig [22].

###### **4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 99% der Patient\*innen auf [21, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (89%), Anämie (60%), Thrombozytopenie (52%), Infektionen (22%), Hypophosphatämie (16%) und Cytokine-Release-Syndrom (5%). Bei 52% der Patient\*innen wurde Tocilizumab zum Management des Cytokine-Release-Syndroms eingesetzt. Bei 18,4% der Patient\*innen zeigten sich neurotoxische Effekt, bei 3% im Schweregrad 3/4.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens.

#### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Idecabtagen vicleucel ist das erste CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Patient\*innen mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie KarMMa entspricht

dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Patient\*innen, die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, Lenalidomid und Daratumumab ansprechen. Diese Patient\*innen haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel sind vor allem:

### Wirksamkeit

Die Gesamtansprechrates liegt bei über 60%, etwa 30% der Patient\*innen erreichen eine stringente, komplette Remission. In der KARMMA2 Studie wurden unterschiedliche Dosen der CAR-T Zellen verabreicht. In der jetzt zugelassenen Dosis lag die Ansprechrate > 70%. Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zellen bestätigt sich auch durch die mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 2 Jahren.

Im Unterschied zu Erkrankungen wie DLBCL und ALL zeichnet sich bei Idecabtagen vicleucel in der jetzigen Indikation kein Plateau im progressionsfreien Überleben und in der Gesamtüberlebenszeit ab.

Bei der Analyse präspezifizierter Risikofaktoren zeigte sich kein Kollektiv von Patient\*innen, das in besonderem Maße von Idecabtagen vicleucel profitiert bzw. nicht profitiert. Ausnahme waren Patient\*innen, die eine niedrige Zahl von CAR-T-Zellen erhielten – entsprechend wurde die Zulassung formuliert.

Die Ansprechrate liegt bei über 60%%, etwa 30% der Patient\*innen erreichen eine stringente, komplette Remission. Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zellen bestätigt sich auch durch die mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 2 Jahren.

Im Unterschied zu Erkrankungen wie DLBCL und ALL zeichnet sich bei Idecabtagen vicleucel kein Plateau im progressionsfreien Überleben und in der Gesamtüberlebenszeit ab.

Bei der Analyse präspezifizierter Risikofaktoren zeigte sich kein Kollektiv von Patient\*innen, das in besonderem Maße von Idecabtagen vicleucel profitiert bzw. nicht profitiert. Ausnahme waren Patient\*innen, die eine niedrige Zahl von CAR-T-Zellen erhielten – entsprechend wurde die Zulassung formuliert.

### Sicherheit

Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem anderer CAR-T-Zellen, allerdings liegen die Raten schwerer Cytokine-Release-Syndrome und von schwerer Neurotoxizität deutlich unterhalb der Raten der ersten, beim DLBCL bzw. der ALL zugelassenen CAR-T-Zellprodukte.

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind vor allem auf die vorbereitende Chemotherapie und das reversible Cytokine-Release-Syndrom zurückzuführen.

### Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Die mediane Gesamtüberlebenszeit von fast 2 Jahren liegt deutlich höher als in retrospektiven Untersuchungen bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv. In einer aktuellen Analyse von 275 Patient\*innen lag die mediane Überlebenszeit für Anti-CD38-AK-refraktäre Patient\*innen bei 8,6 Monaten, für pentarefraktäre Patient\*innen (Anti-CD38, 2xPI, 2xIMiD) bei 5,6 Monaten [3].

Die Ansprechraten und die Gesamtüberlebenszeit unter Idecabtagen vicleucel sind etwa doppelt so hoch bzw. doppelt so lang im Vergleich mit anderen Therapieoptionen [11-19].

### Strukturkriterien

Erforderliche Kompetenzen sind:

1. fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patient\*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom
2. zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit autologen Zellen
3. intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen.

Die niedrigere Rate schwerer Nebenwirkungen im Vergleich zu früher zugelassenen CAR-T-Zellprodukten unterstützt die Bestrebungen der Fachgesellschaften, die zuletzt verabschiedete ATMP-RL anzupassen und administrative „Überforderungen“ anlässlich der Einführung von Idecabtagen vicleucel auf ein sinnvolles Maß zu reduzieren.

Das CAR-T-Zellprodukt Idecabtagen vicleucel ist eine attraktive Therapieoption bei Patient\*innen mit Multiplem Myelom, die auf Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren und Anti-CD38-Antikörper refraktär sind. Als Besonderheit ist hierbei zu erwähnen, dass die einmalige CAR-T-Zell-Gabe den Patienten eine nachfolgende therapiefreie Zeit ermöglicht, alle anderen in der Indikation zugelassenen Therapien hingegen als Dauertherapien eingesetzt werden.

Aufgrund des Risikos einer Patientenselektion in Phase-II-Studien sind vergleichende Studien mit anderen, zugelassenen Therapieoptionen erforderlich, um den Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel zu quantifizieren.

## 6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman F et al.: Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33:2266-2275, 2019. DOI: [10.1038/s41375-019-0435-7](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7)
4. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C et al.: Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther* 43:1983-1996, 2021. DOI: [10.1016/j.clinthera.2021.09.013](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.013)
5. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al.: KarMMa-RW: comparison of iclecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 11:116, 2021. DOI: [10.1038/s41408-021-00507-2](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00507-2)
6. Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.: LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* Mar 24, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
7. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
8. Baz RC, Martin TG 3<sup>rd</sup>, Lin HY et al.: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127:2561-2568, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-11-682518](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682518)
9. Yong K, Hinsley S, Ballesteros M et al.: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (KCD) Versus Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) for Treatment of First Relapse or Primary Refractory Multiple Myeloma (MM): First Final Analysis of the Phase 2 Muk

- Five Study. ASH 59<sup>th</sup> Annual Meeting, Abstract 835, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106015.html>
10. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321)
  11. 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)
  12. Dimopoulos M, Dytfeld 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)
  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. 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)
  15. 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)
  16. 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)
  17. 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>
  18. 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)
  19. Orlowski 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)
  20. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
  21. 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)
  22. Delforge M, Shah N, San F Miguel J et al.: Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 6:1309-1318, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021005913](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005913)



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 (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg) Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



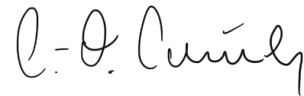
Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus  
 Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit  
 Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz  
 Mitglied im Vorstand