

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Oktober 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf, Kombination mit Pomalidomid)

veröffentlicht am 1. Oktober 2021
Vorgangsnummer 2021-07-01-D-708
IQWiG Bericht Nr. 1210

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Elotuzumab (Empliciti®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zum Einsatz von Elotuzumab (Empliciti®) bei Patient*innen mit Multiplem Myelom wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Basis ist die Indikationserweiterung von Elotuzumab auf Patient*innen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), erhalten haben. Elotuzumab wird gemäß der Zulassungserweiterung in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegeben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pharmazeutischen Unternehmer (pU) und IQWiG

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Bortezomib + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	keine Stammzelltransplantation	erheblich	Hinweis
Lenalidomid + Dexamethason					
Pomalidomid + Dexamethason					
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason			nach Stammzelltransplantation	nicht belegt	-
Carfilzomib + Dexamethason					
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht der Heterogenität der Patient*innenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie ist in den Therapieregimen der ZVT enthalten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-II-Studie ELOQUENT-3 zum Vergleich der Kombination von Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason.
- Die Kombinationstherapie mit Elotuzumab führt zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des primären Endpunktes, der progressionsfreien Überlebenszeit, aber auch der Gesamtüberlebenszeit (41% Risikoreduktion). Patient*innen mit ≥ 4 Vortherapien profitierten in gleichem Umfang von der Hinzunahme des Antikörpers wie Patient*innen mit 2-3 Vortherapien.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Elotuzumab nicht gesteigert.
- Die Lebensqualität ist im Elotuzumab- und im Kontrollarm etwa gleich.
- Der Vorschlag für eine weitere Subgruppenbildung auf der Basis des Merkmals „vorangegangene Stammzelltransplantation“ ist biologisch nicht begründet und methodisch aufgrund der kleinen Fallzahlen fragwürdig.

Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason ist eine sehr wirksame Option in der Rezidivbehandlung von Patient*innen mit Multiplem Myelom nach mindestens zwei Vortherapien. Sie erweitert das Spektrum der Therapieoptionen nach Vortherapie mit Lenalidomid und Proteasom-Inhibitoren.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen. 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 werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patient*innen, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patient*innen mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].

Jährlich werden ca. 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1, 2, 3].

Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatient*innen 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.

Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase-III-Studien etablierte Kombinationstherapien zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, i. e. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Die aktuellen Daten für wirksame Therapien nach Vorbehandlung mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Carfilzomib/Cyclophosphamid/Dexamethason führt bei Hochrisiko-Patient*innen gegenüber Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason zu höheren Remissionsraten, nicht bei Standardrisiko-Patient*innen [4].
- Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [5].
- Carfilzomib/Daratumumab/Dexamethason führt gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [6].

- Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [7]. Bortezomib-refraktäre Patient*innen waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.
- Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [8]. Lenalidomid-refraktäre Patient*innen waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.
- Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sowie in Interim-Analysen zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [9]. Lenalidomid-refraktäre Patient*innen waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führt gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [10].
- Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [11].
- Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason führt bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die nicht refraktär gegenüber einem CD38-Antikörper waren, im Vergleich mit Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [12].
- Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate und der progressionsfreien Überlebenszeit [13].
- Carfilzomib/Dexamethason führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate sowie der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, zu einer niedrigeren Rate peripherer Neuropathien, aber zu einer höheren Rate kardiovaskulärer Nebenwirkungen [14].
- Wenn Lenalidomid nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde oder eine lange therapiefreie Remissionsdauer erreicht werden konnte, führte Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Dexamethason-Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und in einigen Studien auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [15].
- Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus der Erstlinientherapie bei Patient*innen mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; als Orientierung ist eine Remissionsdauer von >2 Jahren geeignet.
- Salvage-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation
- allogene Stammzelltransplantation.

Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen.

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen das Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) und führt zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen (natural killer cells). SLAMF7 spielt auch eine Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen.

Tabelle 2: Elotuzumab ab der Zweitlinientherapie von Patient*innen mit Multiplem Myelom, nach Vortherapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Dimopoulos, 2018 [7], Dossier	ELOQUENT-3 nach ≥ 2 Vortherapien	Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason + Elotuzumab	117	26 vs 52 p = 0,0051	4,7 vs 10,2 0,499 ⁷ p = 0,0011	17,4 vs 29,8 ⁹ 0,588 p = 0,0217

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² VGPR – Very Good Partial Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht;

Aufgrund der Daten der ELOQUENT3-Studie wurde Elotuzumab im November 2018 von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) und im August 2019 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Kombinationstherapie mit Pomalidomid zugelassen. Elotuzumab war bereits im Jahr 2016 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom nach mindestens einer Vorbehandlung für die Europäische Union (EU) zugelassen worden.

4. Dossier und Bewertung von Elotuzumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das Kollektiv der Patient*innen in der Zweit- und Drittlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus den vorherigen Therapien. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorherigen Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei den folgenden Therapien zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringerer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert.

Analog zu vorherigen Verfahren erscheint eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet [1].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie ELOQUENT-3. In dieser Studie wurde Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg pro Woche gegeben, das entspricht der sog. niedrigen Dexamethason-Dosierung beim Multiplen Myelom. Patient*innen im Alter >75 Jahre erhielten 20 mg Dexamethason/Woche. Der Kontrollarm entspricht der zugelassenen Therapieindikation für Pomalidomid und Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patient*innen, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten hatten, darunter mindestens zwei abgeschlossene Zyklen Lenalidomid, und einen Proteasom-Inhibitor, allein oder in Kombination. Der Median der Vortherapien lag bei 3 (2-8). Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (36- 81 Jahre). Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der Datenschnitt für die Auswertung zur frühen Nutzenbewertung erfolgte im November 2018, ein weiterer Datenschnitt zur Gesamtüberlebenszeit im Februar 2021.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts für das Dossier zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,588. Im Median wurde die Gesamtüberlebenszeit um 12,4 Monate verlängert.

Der Anteil wirksamer Folgetherapien lag mit etwa 70% in den beiden Studienarmen gleich hoch.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Elotuzumab signifikant verlängert. Die Zeit bis zur Krankheitsprogress wurde im Median um 5,5 Monate verlängert.

Weitere (neue) Daten zum progressionsfreien Überleben wurden im Dossier nicht präsentiert.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate mindestens partieller Remissionen (PR) lag bei **52%** vs **26%**, die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (\geq VGPR) bei **20,0%** vs **8,8%**,

Weitere (neue) Daten zum progressionsfreien Überleben wurden im Dossier nicht präsentiert.

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des Myelom-spezifischen Fragebogens MDASI-MM und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, **71,7** vs **80%**. Keine der schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 trat häufiger im Elotuzumab-Arm als im Kontrollarm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei 18,3% im Elotuzumab-Arm gegenüber 21,8% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Erstaunlich ist die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „vorangegangene Stammzelltransplantation“. Sie wird in diesem Verfahren als Begründung für eine Subgruppenbildung identifiziert, wurde aber im vorherigen Verfahren bei fast identischen Daten nicht einmal thematisiert. Die Validität dieser Analyse ist fragwürdig, auch biologisch/medizinisch ohne Rationale. Es ist darauf hinzuweisen, dass das Merkmal „vorangegangene Stammzelltransplantation“ in den Gruppen bemerkenswert ausgeglichen ist. Dies spricht für eine nicht selektionierte Kohorte und untermauert die Validität der gesammelten Daten.

Neben dem Kriterium „vorangegangene Stammzelltransplantation“ werden eine ganze Reihe anderer Parameter einen möglichen Einfluss auf die Studienendpunkte haben können, wie Alter oder die Art und Anzahl der Vortherapien, so dass unklar bleibt, welche Faktoren diese Subgruppe wirklich entscheidend definieren. Eine solche Subgruppenanalyse war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert, so dass eine post-hoc-Betrachtung zumindest höchst problematisch ist. So kann eine vorangehende Lenalidomid-Behandlung bei Patient*innen mit vorangegangener Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 10 mg bedeuten, bei Patient*innen ohne Transplantation eine Kombination aus Lenalidomid mit 25 mg und Dexamethason. Diese Unterschiede in mehrfachen Kategorien können aber aufgrund der sehr beschränkten Zahl eingeschlossener Patient*innen nicht valide untersucht werden, so dass Aussagen zum Gesamtüberleben in Subgruppen nur deskriptiv gewertet und keinesfalls als Beleg für einen fehlenden Zusatznutzen herangezogen werden dürfen. Entscheidend ist der Zusatznutzen, der sich aus dem signifikant verbesserten Überleben der Gesamtkohorte ableiten lässt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Elotuzumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Die Hinzunahme von Elotuzumab zur Kombinationstherapie Pomalidomid/Dexamethason führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch die Kombination mit Elotuzumab nicht gesteigert.

Die Ergebnisse sind eindeutig, allerdings ist die Zahl der in die Zulassungsstudie eingeschlossenen Patient*innen nicht hoch. In den beiden Studienarmen waren die Risikofaktoren ausgeglichen.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
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: 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)
4. Yong K, Hinsley S, Auner HW 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 59th Annual Meeting, Abstract 835, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106015.html>
5. 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)
6. Dimopoulos MA, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 396:186-197, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
8. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751)
9. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 373:621-631, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1505654](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654)

10. 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)
11. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 374:1621-1634, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282)
12. 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 384:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
13. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:781-794, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
14. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R 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 18:1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
15. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 11:29-37, 2010. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)

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. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



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



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand