

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Februar 2022

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

Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf, Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

veröffentlicht am 1. Februar 2022
Vorgangsnummer 2021-11-01-D-753
IQWiG Bericht Nr. 1280

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ixazomib (Ninlaro®)
 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
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid bei Patient*innen mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Ixazomib hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung (2017-01-15-D-272) zum Einsatz von Ixazomib hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines geringen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens.

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in der Versorgung ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen. Hier stehen >10 unterschiedliche Arzneimittel für Kombinationstherapien zur Verfügung.
- Basis der Nutzenbewertung ist TOURMALINE-MM1, eine internationale Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason versus Placebo/Lenalidomid/Dexamethason.
- Ixazomib führte gegenüber Placebo zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) (HR 0,82; p=0,0543).
- Basis der Nutzenbewertung ist TOURMALINE-MM1, eine internationale Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason versus Placebo/Lenalidomid/Dexamethason.
- Ixazomib führte gegenüber Placebo zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) (HR 0,82; p=0,0543).
- Ixazomib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Berechnung der Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit ist durch Unterschiede in den Nachfolgetherapien bei einer weiteren Progression der Myelomerkkrankung zwischen den beiden Studienarmen beeinträchtigt. Ein Crossover war im Protokoll nicht vorgesehen.
- Häufiger auftretende Nebenwirkungen sind gastrointestinal, kutan (Exanthem) und hämatologisch (Thrombozytopenie). Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen war im Ixazomib-Arm nicht signifikant höher als im Placebo-Arm.
- Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität zeigte keine konsistenten Unterschiede zwischen Ixazomib und Placebo.

Ixazomib ist ein wirksamer Proteasom-Inhibitor. Stärken von Ixazomib sind die gute Verträglichkeit und die orale Applikation.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung [1]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung, Hyperkalzämie und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Die Diagnostik des Multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen [1, 2, 3]. 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. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1, 4].

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patient*innen mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen MyelomPatient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1, 4]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Das Kollektiv bei Rezidiv/Refraktärität ist heterogen, zum einen aufgrund der biologischen Vielfalt der Krankheit, zum anderen durch die Selektion bzw. Induktion neuer Mutationen durch die bisherige Therapie. 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 den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen (v.a. Lenalidomid) in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung des monoklonalen anti CD38 Antikörpers Daratumumab in der ersten Therapielinie. Da dies bis vor kurzem die Schlüsselsubstanzen der Rezidivtherapie waren, hat deren Anwendung in der Erstlinientherapie für die Gestaltung der Rezidivbehandlung besondere Bedeutung.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. 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, insbesondere Dauer und Tiefe der Remission sowie vorherige Therapieverträglichkeit. Optionen in der sog. Zweitlinientherapie sind (alphabetische Reihenfolge, Zulassungssstatus variiert in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien):

- Carfilzomib/Cyclophosphamid/Dexamethason [5]
- Carfilzomib/Dexamethason [6]
- Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason [7]
- Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [8]
- Daratumumab/Carfilzomib/Dexamethason [9]
- Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason [10]
- Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason [11]
- Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason [12]
- Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason [13]
- Lenalidomid/niedrig-dosiertes Dexamethason [14]
- Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason [15]

Weitere Optionen sind:

- 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.

Ixazomib ist ein neuer Proteasom-Inhibitor und gehört zur selben Substanzklasse wie Bortezomib und Carfilzomib. Im Unterschied zu den beiden anderen Proteasom-Inhibitoren wird Ixazomib oral appliziert. Daten zum Einsatz beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ixazomib bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

| Erstautor / Jahr | Studie | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | ≥VGPR ² | PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³) | ÜL ⁵ (Monate) (HR ³) |
|-------------------------|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------|--|---|---|
| Richardson [17], Dosier | TOURMALINE-MM1 | Lenalidomid + Dexamethason + Placebo | Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib | 722 | 43,9 vs 51,4 ⁶ p = 0,045 | 15,9 vs 20,0 0,82 ⁷ p = 0,0543 | 51,6 vs 53,6 n. s. ⁸ |

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² VGPR – sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Remission); ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Aufgrund der Daten der TOURMALINE-Studie wurde Ixazomib im Dezember 2016 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Ixazomib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen, siehe auch Kapitel 3. Sie umfasst auch Lenalidomid + Dexamethason, den Vergleichsarm von TOURMALINE-MM1.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist C16010 TOURMALINE-MM1, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei Patient*innen im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil.

In der Auswertung des Dossiers hatten 61% der Patient*innen eine, die anderen zwei oder drei Vortherapien erhalten. In der Publikation teilten sich diese Arzneimittel bzw. Therapiemaßnahmen folgendermaßen auf:

- Bortezomib 69%
- Immunmodulator (Lenalidomid, Thalidomid) 55%
- Autologe Stammzelltransplantation 57%

Die Zahlen weichen etwas vom deutschen Vorgehen ab. Thalidomid wird in Deutschland erst wieder seit kurzem in der Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation in Kombination mit Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason, aber kaum bei älteren Patient*innen und nach wie vor mit einer gewissen Zurückhaltung aufgrund der Polyneuropathie (PNP) eingesetzt.

Die Dosierung von Dexamethason in der Zulassungsstudie war in beiden Studienarmen gleich. Die Gesamtdosis entspricht dem sogenannten, niedrigdosierten Dexamethason mit Gaben von 40mg an Tag 1, 8 und 15.

Der letzte Patient wurde am 27. Mai 2014 in die Studie eingeschlossen. Der erste Datenschnitt erfolgte am 30. Oktober 2014, der finale Datenschnitt am 28. September 2020.

Die Ergebnisse der Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16, 17].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit lag bei 53,6 im Ixazomib-versus 51,6 Monaten im Placebo-Arm. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Ein Problem bei der Bewertung der Mortalität ist das Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen bezüglich des Einsatzes wirksamer Substanzen bei Rezidiv bzw. Refraktärität, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Folgetherapien in TOURMALINE-MM1

| | Lenalidomid + Dexamethason + Placebo | Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib |
|-------------|--|---|
| Bortezomib | 61,8 | 51,8 |
| Carfilzomib | 33,5 | 27,0 |
| Daratumumab | 33,9 | 24,7 |

Die jeweils aufgeführten Substanzen können die Überlebenszeit verlängern. Durch das Ungleichgewicht kann der Einfluss von Ixazomib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierzu zeigte sich eine Verlängerung auf 20,0 vs 15,9 Monate, HR 0,83, p=0,0543. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie wurde auf 29,2 vs 25,4 Monate verlängert. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Ixazomib gegenüber Placebo absolut auf 78,2 vs 73,6 erhöht. Das ist eine sehr hohe Remissionsrate für dieses Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Ixazomib erhöhte die Rate tiefer Remissionen (\geq VGPR) absolut um 7,5% auf 51,4% [Dossier]

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

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische EORTC QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch. Die Ergebnisse der Auswertung der beiden Module sind unterschiedlich:

- Im EORTC QLQ30-Fragebogen zu „Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand“ zeigte sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixazomib versus Placebo (HR 1,21; p=0,038).
- Für die „Körperliche Funktion“ zeigte sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib versus Placebo (HR 0,797; p=0,048). 8,55 Monate).
- Im EORTC QLQ-MY20-Fragebogen ergab sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Responderanalyse bei der Zeit zur erstmaligen Verschlechterung der Zukunftsperspektive ein Unterschied zum Vorteil von Ixazomib versus Placebo (HR 0,65; p=0,001).
- In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Körperwahrnehmung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (HR 0,97).

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 80,1% im Ixazomib- und bei 74,1% im Placebo-Arm. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen und häufiger im Ixazomib-Arm auftraten, waren: Thrombozytopenie 21,3%, Diarrhoe 10% und Hautausschlag (Exanthem). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Diarrhoe und Übelkeit traten vor allem in den ersten 3 Monaten auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom nach einer oder mehreren Vortherapien ist Ixazomib in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid wirksamer als Placebo. Die Unterschiede zeigten sich in der ersten Auswertung der Zulassungsstudie in der Rate tiefer und kompletter Remissionen sowie in einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [16].

Die finale Auswertung bestätigt die Wirksamkeit von Ixazomib, sowohl mit einem Trend zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit als auch in der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie. Allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Auch die Gesamtüberlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. In dieser Analyse wird der Effekt von Ixazomib möglicherweise unterschätzt, da sich beim finalen Datenschnitt deutliche Unterschiede in der Verteilung des Einsatzes wirksamer Folgetherapie wie Proteasom-Inhibitoren und dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab zeigten. Jeweils war die Einsatzrate höher im Placebo-Arm, was einen Überlegenheitsvorteil von Ixazomib kompensieren/kaschieren könnte.

Die Verträglichkeit von Ixazomib ist gut. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind gut beherrschbar und treten vor allem in den ersten drei Monaten auf. Auch die Rate schwerer Hautreaktionen ist mit 5 vs 2% nur gering erhöht. Erfreulicherweise ist die Rate peripherer Neuropathien nicht erhöht, im Unterschied zum ersten Proteasom-Inhibitor Bortezomib.

Die Messungen zur Lebensqualität zeigen kleine Unterschiede, sie waren in den verschiedenen Modulen allerdings nicht konsistent.

Das inhaltliche Problem der Zulassungsstudie liegt im Kontroll-Arm. Es ist unklar, ob die Therapie mit einem anderen Proteasom-Inhibitor, auch eine erneute Bortezomib-Exposition, ähnliche Ergebnisse erbringen würde.

Wir haben mit Ixazomib einen wirksamen Proteasom-Inhibitor zur Verfügung. Der Zusatznutzen gegenüber anderen, verfügbaren Kombinationspartnern von Lenalidomid / Dexamethason ist nicht belegt.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. 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)
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. 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)
5. 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>
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. Dimopoulos M, 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)
10. 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)
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:601-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
12. 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)
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase-3, randomized open-label study. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134573.html>
14. 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)
15. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): 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)


16. 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)
17. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T et al.: Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 39:24302442, 2021. DOI: [10.1200/JCO.21.00972](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00972)

Stellungnehmer

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Florian Basser-
mann (Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Hämatologie/Onkologie,
München), Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II,
Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/On-
kologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales
Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizini-
sche Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizini-
sche Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Markus Munder (Universitätsmedizin Mainz, III. Medizini-
sche Klinik, Mainz), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin,
Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, On-
kologisches 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. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand


Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand