

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

23. Januar 2023

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

Melphalanflufenamid

veröffentlicht am 2. Januar 2023

Vorgangsnummer 2022-10-01-D-868

IQWiG Bericht Nr. 1482

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

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid (Pepaxti®) ist ein weiteres Verfahren zu einem Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Es ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen 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
-	Patienten-individuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Melphalanflufenamid gehört zu den Peptid-Wirkstoff-Konjugaten und ist eine Weiterentwicklung von Melphalan.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Melphalanflufenamid + Dexamethason versus Pomalidomid + Dexamethason (Pd).
- Die Zulassungsbestimmungen von Melphalanflufenamid weichen vom Patientenkollektiv der pivotalen Studie OCEAN ab. Daraus ergibt sich, dass von den 495 randomisierten Pat. nur 22 (4,4%) im Dossier ausgewertet werden.
- Melphalanflufenamid führte im Zulassungskollektiv zu einer Ansprechrate von 50%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,4 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 18,1 Monaten. Die Ergebnisse sind nicht signifikant unterschiedlich gegenüber dem Vergleichsarm.
- Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse steht die Hämatotoxizität, entsprechend dem Nebenwirkungsspektrum von Melphalan.

Melphalanflufenamid ist eine potenzielle Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM nach multiplen Vortherapien. Eine vergleichende Bewertung gegenüber den anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln einschl. Alkylantien ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

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. 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 beiden letzten Jahren liegt 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]. Der bisher große, ungedeckte medizinische Bedarf für diese Patientengruppe wird in den letzten Jahren zunehmend durch neue Arzneimittel unterschiedlicher Substanzklassen gelindert.

Melphalan ist eines der wirksamsten Zytostatika beim Multiplen Myelom. Melphalanflufenamid ist ein Präparat aus der Klasse der Peptid-Wirkstoff-Konjugate. Es nutzt die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression, um nach Abspaltung des Peptidanteils eine hohe Konzentration der zytotoxisch wirksamen Substanz Melphalan zu erreichen.

Daten aus der Zulassungsstudie zu Melphalanflufenamid sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Melphalanflufenamid beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
OCEAN [7], Dossier	nach 2-4 Therapielinien, einschli. PI und IMiD ⁶	Pomalidomid + Dexamethason	Melphalan- flufenamid + Dexamethason	495	27 vs 33 ⁷ p = 0,16	4,9 vs 6,8 0,79 ⁸ p = 0,032	25,0 vs 19,8 1,10 n. s. ⁹
	nach Zulassungsbedingungen			22	30 vs 50 n. s.	7,6 vs 5,4 1,196 n. s.	13,1 vs 18,1 1,18 n. s.

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² ORR – Ansprechrates, mindestens ein partielles Ansprechen (PR); ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Melphalanflufenamid

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel. Pomalidomid + Dexamethason (Pd) gehört zu den empfohlenen Arzneimitteln in dieser Indikation.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, offene Phase-III-Studie OCEAN. Ausgewertet für die frühe Nutzenbewertung wurden nur die Daten von Pat., die den Bedingungen der EMA-Zulassung entsprechen. Damit wurden von den 495 Pat. der Zulassungsstudie nur 22 (4,4%) in das Dossier der frühen Nutzenbewertung aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt. Datenschnitt war der 3. Februar 2021. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [].

Zusätzlich wird auf Daten von HORIZON referenziert, einer einarmigen, nicht verblindeten Phase-II-Studie bei Pat. mit r/r MM, die >2 Vortherapie einschl. eines IMiDs und eines PIs erhalten hatten und refraktär gegenüber Pomalidomid und/oder einem Anti-CD38-Antikörper waren. Primäres Studienziel von HORIZON war die Remissionsrate.

4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Weder in der Gesamtstudie noch in der Zulassungspopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssarmen.

In einer Subgruppenanalyse bei Pat. nach autologer Stammzelltransplantation lag die mittlere Überlebenszeit unter Melphalanflufenamid bei 16,7 Monaten vs 31,0 Monaten unter Pd [7].

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Melphalanflufenamid. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde um 1,9 Monate verlängert.

In einer Subgruppenanalyse bei Pat. nach autologer Stammzelltransplantation lag das mittlere progressionsfreie Überleben unter Melphalanflufenamid bei 4,4 Monaten vs 5,2 Monaten unter Pd [7].

Die Ansprechrate war einer der sekundären Studienendpunkte von OCEAN. Die Ansprechrate lag etwas höher unter Melphalanflufenamid, aber nicht statistisch signifikant.

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

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in OCEAN mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20 erhoben. Dabei zeigten sich im Therapieverlauf geringe Schwankungen, ohne statistisch signifikante Veränderungen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Aufgrund der größeren Patientenpopulation referenzieren wir hier auf die Gesamtstudie []. Schwere, Therapie-bezogene Nebenwirkungen traten bei 42% der Pat. im Melphalanflufenamid- und bei 46% der

Pat. im Pomalidomid-Arm auf. Häufigste schwere Nebenwirkungen im Melphalanflufenamid-Arm waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und Pneumonie. Die Todesfallrate lag bei 12% im Melphalanflufenamid- und bei 13% im Pomalidomid-Arm.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 26% im Melphalanflufenamid- und bei 22% im Pomalidomid-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Die vom pU festgelegte ZVT mit Pomalidomid + Dexamethason wird als nicht angemessen bewertet. Die wissenschaftlich intensiv geführte Diskussion der Wirksamkeit von Melphalanflufenamid nach Vortherapie mit Melphalan scheint zu fehlen.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Melphalanflufenamid ist eine Weiterentwicklung von Melphalan, einem „Urgestein“ im Therapiebauwerk des Multiplen Myeloms. Die Peptid-Konjugation ermöglicht höhere intrazelluläre Konzentration in dem Myelomzellen.

In der pivotalen Studie OCEAN führte Melphalanflufenamid zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit gegenüber Pomalidomid + Dexamethason. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.

Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid sind vor allem:

Zulassung

Die aktuelle Zulassung weicht substantiell vom Kollektiv der pivotalen Studie OCEAN ab. Entsprechend bleiben für die Auswertung im Dossier nur 22 von 495 Pat. Damit sind alle Vorgaben zur Berechnung signifikanter Unterschiede hinfällig.

Grundsätzlich ist das Vorgehen der EMA nachvollziehbar: Bei dem jetzt in der Zulassung beschriebenen Patientenkollektiv besteht der höchste, ungedeckte medizinische Bedarf.

Für den klinischen Alltag ist diese Einschränkung der Zulassung relevant: Nach autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung mindestens 3 Jahre nach der Transplantation betragen. Hier ist für den klinischen Alltag uneindeutig, ob die Patienten nach Transplantation 3 Jahre rezidivfrei sein sollten oder die Stammzelltransplantation generell mind. 3 Jahr zurückliegt.

Hintergrund dieser Einschränkung ist die signifikant kürzere Überlebenszeit unter Melphalanflufenamid nach autologer Stammzelltransplantation.

Endpunkte

Melphalanflufenamid führte bei etwa einem Drittel der Pat. zu einer mindestens partiellen Remission. Im Vergleich der relevanten Endpunkte der Gesamtüberlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Ansprechraten ist Melphalanflufenamid dem Pomalidomid nicht überlegen, aber auch nicht unterlegen. Mit aller gebotenen Vorsicht kann es als gleichwertige Alternative bezeichnet werden.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem von Melphalan. Betroffen ist vor allem das blutbildende Knochenmark mit den Folgen von Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Im Vergleich mit dem

Pomalidomid-Arm waren die Rate der SAE-bedingten Therapieabbrüche etwa gleich. Die Todesfallrate von OCEAN war zwischenzeitlich Gegenstand eines FDA-Verfahrens [8].

Melphalanflufenamid ist eine potenzielle Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM nach multiplen Vortherapien. Eine vergleichende Bewertung gegenüber den anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln einschl. Melphalan ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

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 idecabtagene vicleuceel 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. 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)
8. Olivier T, Prasad V: The approval and withdrawal of melphalan flufenamide (melflufen): Implications for the state of the FDA. *Transl Oncol* 18:101374, 2022. DOI: [10.1016/j.tranon.2022.101374](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101374)

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. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Dr. Hans Salwender, Asklepios-Klinik Altona, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, AK St. Georg, Hamburg) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.