Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Melphalanflufenamid

Vom 16. März 2023

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 31
4. Verfahrensablauf ... 31
5. Beschluss ... 34
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 47
B. Bewertungsverfahren ... 48
1. Bewertungsgrundlagen ... 48
2. Bewertungsentscheidung ... 48
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48
2.2 Nutzenbewertung ... 48
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 49
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 50
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 55
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 56
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 56
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 58
5.1 Stellungnahme Oncopeptides AB ... 58
5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG ... 102
5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ... 116

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH.....125
5.5 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH 130
5.6 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....138
5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 145
5.8 Stellungnahme DGHO, DSMM, GMMG 150
5.9 Stellungnahme Takeda GmbH 166
D. Anlagen 173
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....173
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 184

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Melphalanflufenamid am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Melphalanflufenamid (Pepaxti) gemäß Fachinformation

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Melphalanflufenamid folgende Wirkstoffe zugelassen:

Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab[2] und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7

wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Dabei geht bezüglich der rezidivierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der

[2] Derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.

Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Belantamab-Mafodotin als Monotherapie ist entsprechend seines Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, besteht. Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib

und Dexamethason) sowie mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Der Wirkstoff wurde am 26.03.2021 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Selinexor für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Auch bei dem Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ciltacabtagene Autoleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin

- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich war von den von der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie eingeschlossenen Therapieoptionen die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ nicht umfasst.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging zudem hervor, dass in der vorliegenden Therapiesituation im klinischen Alltag häufig die Erweiterung der Kombinationstherapie Pomalidomid + Dexamethason um einen weiteren Kombinationspartner im Sinne einer Triplett-Therapie vorgenommen wird. Hierbei können laut klinischen Experten zur Erweiterung insbesondere monoklonale Antikörper zum Einsatz kommen.

Mit Beschluss des G-BA vom 3. Februar 2022 wurde für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Patientengruppe der Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien und Progression unter der letzten Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten wird „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie OCEAN vorgelegt. Ergänzend hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie HORIZON vorgelegt.

Studie OCEAN

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie OCEAN wurde die Behandlung mit Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen, welche zuvor zwei bis vier vorherige Therapielinien erhalten hatten, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie entweder refraktär oder rezidiviert und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie und gegenüber Lenalidomid innerhalb der letzten 18 Monate vor Randomisierung sein und eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und solche, die schon eine Vorbehandlung mit Pomalidomid erhalten hatten.

Es wurden insgesamt 495 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 246 Melphalanflufenamid; N = 249 Pd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter (≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 vs. 3 bis 4) sowie International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. ≥ II).

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis zum Eintritt eines Abbruchsgrunds wie z.B. Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einverständniserklärung.

OCEAN wird an 108 Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt. Die Studie startete im Juni 2017 und ist derzeit noch laufend.

Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zugeschnittene Teilpopulation der Studie OCEAN vorgelegt. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die Einschlusskriterien der Studie OCEAN bezüglich der Vortherapien der Patientinnen und Patienten teilweise weiter bzw. enger gefasst sind als es die Vorgaben zur Anwendung von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason oder von Pd laut Fachinformation vorsehen. Die vorgelegte Teilpopulation umfasst nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens drei 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. Die vorgelegte Teilpopulation umfasst insgesamt 22 Patientinnen und Patienten (12 im Interventionsarm; 10 im Vergleichsarm).

Für die Nutzenbewertung wurde zu der beschriebenen Teilpopulation der Studie OCEAN der Datenschnitt vom 03.02.2021 vorgelegt, welcher die finale Analyse zum Endpunkt PFS und den finalen Datenschnitt der Studie darstellt.

Zudem wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich Analysen zu einem Follow-Up vom 03.02.2022 vorgelegt, welche sich jedoch nicht auf die für die Nutzenbewertung zugeschnittene Teilpopulation beziehen. Die genannte Analyse war laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers auf Nachfrage der EMA angefertigt worden.

Studie HORIZON

In die einarmige, offene Phase II-Studie HORIZON zur Behandlung mit Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen, welche mindestens zwei vorherige Therapielinien erhalten hatten, darunter ein immunmodulatorisches Mittel und ein Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie refraktär gegenüber Pomalidomid und / oder einem monoklonalen CD38-Antikörper gewesen sein.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, welche dreifach refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem immunmodulatorischen Mittel, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen CD38-Antikörper waren.

Bewertung

Zur Relevanz der Studie OCEAN

In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst.

Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet.

Zur Relevanz der Studie HORIZON

Da aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie HORIZON keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können, werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Fazit

Es liegen daher keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pepaxti mit dem Wirkstoff Melphalanflufenamid.

Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt. Als Komparatoren für eine patientenindividuelle Therapie wurden verschiedene Kombinations- und Monotherapien bestimmt. Hierbei ist eine Auswahl an Therapieoptionen, die für das Multiple Myelom zugelassenen sind, als auch Best-Supportive-Care umfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN von 22 Patient:innen vor, einer offenen, kontrollierten Phase III-Studie, in der Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (Md) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) verglichen wird. Ergänzend legt er die Ergebnisse einer Teilpopulation der einarmigen, offenen Phase II-Studie HORIZON vor.

In der Studie OCEAN erhielten alle Patient:innen im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pd für einen Teil der Patient:innen infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation weder Vor- noch Nachteile für Md zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe von lediglich 22 Patient:innen von insgesamt 495 auf. Die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN sind für den Nachweis eines Zusatznutzens von Md im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms werden die Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Da somit keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Angaben ist insgesamt von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auszugehen. Dem liegt insbesondere zugrunde, dass in der Berechnung eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen, fehlt. Weiter trifft der pharmazeutische Unternehmer die implizite Annahme, dass die Erkrankung derjenigen Patientinnen und Patienten refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist,

welche jeweils mindestens eine Verschreibung dieser Substanzklassen erhalten haben. Dadurch ergibt sich ebenfalls eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.

Dem Beschluss wird vor diesem Hintergrund die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens drei Therapielinien (Idecabtagen vicleucel (16. Juni 2022)) zugrunde gelegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die entsprechenden Angaben auf eine geringfügig abweichende Indikation beziehen. Die jeweiligen Anwendungsgebiete unterscheiden sich hinsichtlich der bei Melphalanflufenamid vorliegenden erforderlichen Refraktärität der Erkrankung gegenüber bestimmten Wirkstoffklassen und weiteren Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT ohne Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation. Trotz des entsprechend enger gefassten Anwendungsgebiets von Melphalanflufenamid liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Zahlen oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss zu Idecabtagen vicleucel. Somit werden Letztere als bessere Schätzung angenommen und dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Bezüglich dieser zugrunde gelegten Zahlen wird angemerkt, dass sie im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein Wert im Bereich einer maximalen Größenordnung anzusehen sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Pepaxti (Wirkstoff: Melphalanflufenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Melphalanflufenamid soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Best-Supportive-Care:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m^2 KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise 6 bis 9 Zyklen Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Doxorubicin zugrunde gelegt.

Die anfallenden Kosten für Prednison und Prednisolon können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben in dem betreffenden Anwendungsgebiet nicht genau beziffert werden.

Die Kostendarstellung für den Wirkstoff Dexamethason als geeignetem Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erfolgt mit Bezug auf das in der Studie MM-003 eingesetzte Behandlungsschema.[3]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason				
Melphalanflufenamid	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	4	52,0
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib Monotherapie				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin				

[3] Miguel JS, 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. 2013 Oct;14(11):1055-1066. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70380-2/fulltext

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8,0	1	8,0
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	4,0 – 8,0	4	16,0 – 32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4,0 - 8,0	8	32,0 – 64,0
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	1. -12. Zyklus Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 ab 13. Zyklus Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	1. - 12. Zyklus 6	1. Jahr 76,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 28-Tage Zyklus	13,0	8	104,0
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 8 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24 1 x alle 14 Tage ab Woche 25: 1 x alle 28 Tage	1. Jahr: 23,0	1	1. Jahr 23,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	1. Jahr 0 (Zyklus 1 - 2)	1. Jahr

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
			2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	29,0[4]
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 9 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24 1 x alle 21 Tage ab Woche 25 1 x alle 28 Tage	1. Jahr 21,0	1	1. Jahr 21,0
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8,0	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	53,0[4]
Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)				
Daratumumab	Woche 1 - 8 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24 1 x alle 14 Tage ab Woche 25: 1 x alle 28 Tage	1. Jahr: 23,0	1	1. Jahr 23,0
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	1. - 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 ab 3. Zyklus Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13,0	1. - 2. Zyklus 4 ab 3. Zyklus 2	1. Jahr 30,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0

[4] An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)				
Elotuzumab	1. - 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 ab 3. Zyklus Tag 1 28 - Tage Zyklus	13,0	1. - 2. Zyklus 4 ab 3. Zyklus 1	1. Jahr 19,0
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)				
Isatuximab	1. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 ab 2. Zyklus Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13,0	1. Zyklus 4 ab 2. Zyklus 2	1. Jahr 28,0
Pomalidomid	Tag 1 -21 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage-Zyklus	13,0	1. Zyklus 0 ab 2. Zyklus 2	1. Jahr 24,0
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	4	52,0
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	1. - 4. Zyklus Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20	13,0	1. - 4. Zyklus 12	1. Jahr 84,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	ab 5. Zyklus Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus		ab 5. Zyklus 4	
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	1. - 16. Zyklus Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	6	48,0 – 96,0
Bortezomib	1. - 8. Zyklus Tag 1, 4, 8, 11 9. - 16. Zyklus Tag 1, 8 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	1. – 8. Zyklus: 4 9. - 16. Zyklus: 2	32,0 – 48,0
Dexamethason	1. - 8. Zyklus Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 9. - 16. Zyklus Tag 1, 2, 8, 9 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	1. – 8. Zyklus: 8 9. - 16. Zyklus: 4	64,0 – 96,0
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Pomalidomid	Tag 1 – 14 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	1. - 8. Zyklus Tag 1, 4, 8, 11 ab 9. Zyklus Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	1. - 8. Zyklus 4 ab 9. Zyklus 2	1. Jahr 50,8
Dexamethason	1. - 8. Zyklus Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ab 9. Zyklus Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	1. - 8. Zyklus 8 ab 9. Zyklus 4	1. Jahr 101,6
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) [6]				
Cyclophosphamid	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	1.- 3. Zyklus Tag 1-7, 8 – 14 ab 4. Zyklus Tag 1-7	10,4	1.- 3. Zyklus 14 ab 4. Zyklus 7	1. Jahr 93,8
Melphalan				
Melphalan	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Doxorubicin				
Doxorubicin	Tag 1 21 Tage Zyklus	6,0 – 9,0	1	6,0 – 9,0
Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)				
Carmustin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Cyclophosphamid	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Vincristin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	1.- 3. Zyklus Tag 1-7, 8 – 14 ab 4. Zyklus Tag 1-7	10,4	1.- 3. Zyklus 14 ab 4. Zyklus 7	1. Jahr 93,8
Vincristin				
Vincristin	kontinuierlich,	52,1	1	52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 7 Tage			
Dexamethason				
Dexamethason [3]	Tag 1-4, 9-12 und 17-20 28-Tage-Zyklus	13,0	12	156,0
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 8 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24 1 x alle 14 Tage ab Woche 25: 1 x alle 28 Tage	1. Jahr: 23,0	1	1. Jahr 23,0
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	1. Jahr 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	1. Jahr 29,0[4]
Prednisolon				
Prednisolon	nicht bezifferbar			
Prednison				
Prednison	nicht bezifferbar			
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[5].

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

[5] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason					
Melphalan-flufenamid	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	13,0	26 x 20 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib Monotherapie					
Bortezomib	1,3 mg/m^2	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin					
Bortezomib	1,3 mg/m^2	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	30 mg/m^2	57 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8,0	8 x 20 mg 8 x 50 mg
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	1,3 mg/m^2	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16,0 – 32,0	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32,0 – 64,0	32 – 64 x 20 mg
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	1. Zyklus Tag 1, 2 20 mg/m² danach 27 mg/m²	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg danach 51,3 mg	1. Zyklus Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 1 x 60 mg	1. Jahr 76,0	1. Jahr 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	1. Zyklus Tag 1, 2 20 mg/m² danach 56 mg/m²	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg danach 106,4 mg	1. Zyklus Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	1. Jahr 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr: 23,0	1. Jahr: 23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	1. Jahr: 29,0	1. Jahr: 29 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr: 21,0	1. Jahr: 21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m^2	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr: 23,0	1. Jahr: 23 x 1 800 mg
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	1. Jahr: 30,0	1. Jahr: 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 28 mg ab 3. Zyklus Tag 1, 15 28 mg Tag 8, 22 40 mg	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 28 mg ab 3. Zyklus Tag 1, 15 28 mg Tag 8, 22 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	1. Jahr 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Elotuzumab	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 10 mg/kg ab 3. Zyklus Tag 1	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 770 mg ab 3. Zyklus	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 2 x 400 mg ab 3. Zyklus	1. Jahr: 19,0	1. Jahr: 60 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	20 mg/kg	Tag 1 1540 mg	Tag 1 4 x 400 mg		
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 28 mg ab 3. Zyklus Tag 1 28 mg Tag 8, 15, 22 40 mg	1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22 28 mg ab 3. Zyklus Tag 1 28 mg Tag 8, 15, 22 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	1. Jahr 19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	1. Jahr: 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24,0	24 x 40 mg
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	1. Jahr: 84,0	1. Jahr: 84 x 40 mg
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48,0 – 96,0	48 x 20 mg – 96 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m^2	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0 – 48,0	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64,0 – 96,0	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m^2	2,47 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)[6]					
Cyclophosphamid	400 mg/m^2	760 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m^2	15,2 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m^2	38 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin [8]	1,2 mg/m^2	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	1.- 3. Zyklus Tag 1-7 40 mg/m^2 Tag 8 – 14 20 mg/m^2 ab 4. Zyklus Tag 1-7 40 mg/m^2	1.- 3. Zyklus Tag 1-7 76 mg Tag 8 – 14 38 mg ab 4. Zyklus Tag 1-7 76 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg bzw. 2 x 20 mg	93,8	1. Jahr 72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
Melphalan					
Melphalan	0,4 mg/kg	30,8 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Doxorubicin					
Doxorubicin[7]	60 mg/m^2 – 75 mg/m^2	114 mg – 142,5 mg	1 x 150 mg	6,0 – 9,0	6,0 x 150 mg - 9,0 x 150 mg
Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) [6]					
Carmustin	20 mg/m^2	38 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg

[6] Oken MM, Harrington DP, Abramson N et al., Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Cancer 1997; 79(8): 1561-1567.
https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819970415%2979%3A8%3C1561%3A%3AAID-CNCR18%3E3.0.CO%3B2-W

[7] Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m^2

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	400 mg/m^2	760 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m^2	15,2 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Vincristin [8]	1,2 mg/m^2	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	1.- 3. Zyklus Tag 1-7 40 mg/m^2 Tag 8 – 14 20 mg/m^2 ab 4. Zyklus Tag 1-7 40 mg/m^2	1.- 3. Zyklus Tag 1-7 76 mg Tag 8 – 14 38 mg ab 4. Zyklus Tag 1-7 76 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg bzw. 2 x 20 mg	93,8	1. Jahr 72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
Vincristin					
Vincristin[8]	1,4 mg/m^2	2 mg	1 x 2 mg	52,1	52,1 x 2 mg
Dexamethason Monotherapie					
Dexamethason[3]	40 mg	40 mg	5 x 8 mg	156,0	780,0 x 8 mg
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr: 23,0	1. Jahr: 23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	1. Jahr: 29,0	1. Jahr: 29 x 40 mg
Prednisolon					
Prednisolon	nicht bezifferbar				
Prednison					
Prednison	nicht bezifferbar				
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

[8] Die Einzeldosis sollte laut Fachinformation von Vincristin 2 mg nicht überschreiten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Melphalanflufenamid 20 mg	20 PIK	6 737,68 €	2,00 €	654,00 €	6 081,68 €
Dexamethason 40 mg[9]	50 TAB	188,00 €	2,00 €	0,00 €	186,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,33 €	2,00 €	8,26 €	175,07 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	721,45 €	2,00 €	89,87 €	629,58 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 778,86 €	2,00 €	224,69 €	1 552,17 €
Dexamethason 20 mg[9]	20 TAB	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €
Dexamethason 20 mg[9]	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	196,99 €	2,00 €	17,63 €	177,36 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,39 €	2,00 €	52,88 €	513,51 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,50 €	2,00 €	105,75 €	1 017,75 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	64,12 €	2,00 €	2,51 €	59,61 €
Dexamethason 40 mg[9]	50 TAB	188,00 €	2,00 €	0,00 €	186,00 €
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	5 809,83 €	2,00 €	234,65 €	5 573,18 €
Dexamethason 20 mg[9]	10 TAB	32,38 €	2,00 €	0,00 €	30,38 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	2,00 €	146,88 €	1 409,00 €
Dexamethason 8 mg[9]	100 TAB	123,37 €	2,00 €	8,87 €	112,50 €
Pomalidomid 4 mg [9]	21 HKP	9 061,45 €	2,00 €	886,12 €	8 173,33 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	368,71 €	2,00 €	33,92 €	332,79 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 790,14 €	2,00 €	169,62 €	1 618,52 €
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,26 €	2,00 €	624,00 €	5 805,26 €
Panobinostat 20 mg	6 HKP	4 656,37 €	2,00 €	450,23 €	4 204,14 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	56,20 €	2,00 €	4,26 €	49,94 €
Carmustin 100 mg	1 PLF	3 842,58 €	2,00 €	185,28 €	3 655,30 €
Prednison 50 mg [9]	50 TAB	68,02 €	2,00 €	4,49 €	61,53 €
Prednison 20 mg [9]	100 TAB	29,25 €	2,00 €	1,42 €	25,83 €
Prednison 10 mg [9]	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,63 €	2,00 €	1,25 €	34,38 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	52,29 €	2,00 €	3,89 €	46,40 €
Doxorubicin 150 mg[9]	1 ILO	418,32 €	2,00 €	0,00 €	416,32 €

[9] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednisolon	nicht bezifferbar				
Prednison	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten: PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten, PLF = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung[10]	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab *in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*					
Prämedikation[11]					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 €[9] 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	1. Jahr 23	1. Jahr 85,56 €

[10] Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

[11] Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung[10]	Behand-lungs-tage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Paracetamol[12] 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 23	1. Jahr 3,62 € - 6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 23	1.Jahr 145,91 €
***Daratumumab** in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*					
***Prämedikation**[11]*					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 €[9] 50 x 20 mg	116,85 € [2,00 €; 0,00 €]	2,34 €	1. Jahr 21	1. Jahr 49,08 €
Paracetamol[12] 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 21	1. Jahr 3,31 € - 6,32 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 21	1.Jahr 133,22 €
***Elotuzumab** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*					
***Prämedikation**[13]*					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 €[9] 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	1. Jahr 30	1. Jahr 52,89 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 30	1. Jahr 190,32 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 €[9] 100 x 20 mg	17,45 € [2,00 €; 0,70 €]	0,17 €	1. Jahr 30	1. Jahr 5,24 €
Paracetamol[12] 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 30	1. Jahr 4,73 € - 9,03 €-

[12] Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß §129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

[13] Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung[10]	Behand-lungs-tage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Prämedikation					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 €[9] 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	1. Jahr 19	1. Jahr 33,50 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 19	1. Jahr 120,54 €
Famotidin 20 mg, oral	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 19	1. Jahr 3,32 €
Paracetamol[12] 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 19	1. Jahr 2,99 € - 5,72 €
Daratumumab *Monotherapie*					
Prämedikation[11]					
Methylprednisolon 60 mg – 100 mg, i.v.	21,31 € 3 x 32 mg	16,32 € [2,00 €; 2,99 €]	5,44 €	1. Jahr 23	1. Jahr 250,24 € - 500,48 €
Postmedikation[11]					
Methylprednisolon 20 mg, oral	73,80 €[9] 100 x 16 mg 29,31 €[9] 100 x 4 mg	66,86 € [2,00 €; 4,94 €] 25,88 € [2,00 €; 1,43 €]	0,93 €	1. Jahr 46	1. Jahr 42,66 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Prämedikation[11]					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 €[9] 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	1. Jahr 23	1. Jahr 85,56 €
Paracetamol[12] 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 23	1. Jahr 3,62 € - 6,92 €

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung[10]	Behand-lungs-tage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 23	1.Jahr 145,91 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich[14]. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid Pomalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

[14] S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Melphalanflufenamid eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Oktober 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Melphalanflufenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 27.03.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Melphalanflufenamid wie folgt ergänzt:

Melphalanflufenamid

Beschluss vom: 16. März 2023
In Kraft getreten am: 16. März 2023
BAnz AT 13.04.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. August 2022):

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason

- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennieren-rindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

ca. 1 200 – 1 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Pepaxti (Wirkstoff: Melphalanflufenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Melphalanflufenamid soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason	
Melphalanflufenamid	158 123,68 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	158 317,12 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Bortezomib Monotherapie	
Bortezomib	5 602,24 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin	
Bortezomib	5 602,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 454,00 €
Gesamt	23 056,24 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	2 801,12 € - 5 602,24 €
Dexamethason	104,10 € - 168,90 €
Gesamt	2 905,22 € - 5 771,14 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Carfilzomib	76 695,24 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	77 663,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	144 716,22 €
Dexamethason	243,05 €
Gesamt	144 959,27 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	128 183,14 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	107,88 €
Gesamt	129 065,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € - 344,80 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	117 036,78 €
Bortezomib	5 602,24 €
Dexamethason	147,23 €
Gesamt	122 786,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	292,01 € - 295,02 €
Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)	
Daratumumab	128 183,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	399,30 € - 649,54 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	84 540,00 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	185,70 €
Gesamt	85 500,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	359,57 € - 363,88 €
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)	
Elotuzumab	84 540,00 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	188,54 €
Gesamt	190 981,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	266,74 € - 269,47 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)	
Isatuximab	73 272,92 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	89,28 €
Gesamt	179 615,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Ixazomib	75 468,38 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	76 436,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	312,48 €
Gesamt	1 087,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Panobinostat	33 633,12 € - 67 266,24 €
Bortezomib	5 602,24 € - 8 403,36 €
Dexamethason	168,90 € - 233,70 €
Gesamt	39 404,26 € - 75 903,30 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Pomalidomid	94 810,63 €
Bortezomib	8 893,56 €
Dexamethason	237,44 €
Gesamt	103 941,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)	
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	106 446,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)	
Cyclophosphamid	198,28 €
Melphalan	332,40 €
Carmustin	38 015,12 €
Vincristin	357,55 €
Prednison	132,64 €
Gesamt	39 035,99 €
Melphalan	
Melphalan	603,20 €
Doxorubicin	
Doxorubicin	2 497,92 € - 3 746,88 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)	
Carmustin	38 015,12 €
Cyclophosphamid	198,28 €
Melphalan	332,40 €
Vincristin	357,55 €
Prednison	132,64 €
Gesamt	39 035,99 €
Vincristin	
Vincristin	1 791,20 €
Dexamethason	
Dexamethason	877,50 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	128 183,14 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	107,88 €
Gesamt	234 544,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € - 344,80 €
Prednisolon	
Prednisolon	Nicht bezifferbar
Prednison	
Prednison	Nicht bezifferbar
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason					
Melphalanflufenamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib Monotherapie					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8,0	800 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € - 3 200 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76,0	7 600 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30,0	3 000 €
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19,0	1 900 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. Zyklus: 4 ab 2. Zyklus: 2	28,0	2 800 €
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 8. Zyklus: 4 9. - 16. Zyklus: 2	32,0 – 48,0	3 200 € – 4 800€
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1. - 8. Zyklus:	50,8	5 800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung		4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2		
Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Melphalan Monotherapie					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
Carmustin					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	10,4	1 040 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Doxorubicin Monotherapie					
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0 – 9,0	6 000 € - 9 000 €
Vincristin Monotherapie					
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Melphalanflufenamid eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Melphalanflufenamid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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), eingesetzt werden können:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen

Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.04.2023 B2

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Melphalanflufenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Melphalanflufenamid
- **Handelsname:** Pepaxti
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Oncopeptides AB

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-868)

Modul 1
(PDF 407,13 kB)

Modul 2
(PDF 400,85 kB)

Modul 3
(PDF 1,35 MB)

Modul 4
(PDF 6,31 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 2,98 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Melphalanflufenamid (Pepaxti):

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom

angezeigt, die zuvor mindestens drei 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

Erwachsene mit multiplem Myelom (MM), die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Stand der Information: September 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 688,53 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
- Mündliche Anhörung: 06.02.2023

Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Melphalanflufenamid - 2022-10-01-D-868*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Melphalanflufenamid

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie1

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Oncopeptides AB	20.01.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.01.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	20.01.2023
Amgen GmbH	23.01.2023
Janssen-Cilag GmbH	23.01.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.01.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group	24.01.2023 verfristet
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	25.01.2023 verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Oncopeptides AB						
Frau Heigis	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Herr Dr. Singer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Sager	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Baigger	ja	ja	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Rittich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kasper	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)						
Frau Glogger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Frau Dr. Ertl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Keuchel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Heck	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Zader	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Adad	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DSMM, GMMG						
Frau Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Salwender	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Granold	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Oncopeptides AB

Datum	19. Januar 2023
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte Nr. 1482 Melphalanflufenamid (multiples Myelom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Datum der Veröffentlichung: 02. Januar 2023
Stellungnahme von	*Oncopeptides AB*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Oncopeptides AB nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Pepaxti®), nachfolgend Melflufen genannt. <u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom (MM), die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen (1). <u>Therapeutischer Bedarf und Zielpopulation von Melflufen</u> Das MM ist eine lebensbedrohliche, maligne hämatologische Erkrankung, die insbesondere bei älteren Menschen auftritt (2). Sie ist charakterisiert durch die klonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark, die im Übermaß funktionslose Immunglobulin-Leichtketten produzieren. Letztere können sich als unlösliche Aggregate in sämtlichen Organen ablagern und zu erheblichen Funktionseinschränkungen bis hin zum Funktionsverlust führen (2, 3, 4,	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5). Am häufigsten betroffen sind Niere, Herz, Gastrointestinaltrakt, Leber und Nervensystem (2, 6). Die Patienten leiden folglich unter Anämien, Leuko- und Thrombozytopenien, Fatigue, einer erhöhten Infektanfälligkeit sowie einem erhöhten Thromboserisiko. Zudem können im Krankheitsverlauf eine schwere Niereninsuffizienz sowie Parästhesien oder periphere Neuropathie auftreten. Starke Knochenschmerzen und Frakturen bis hin zur Rückenmarkskompression mit Lähmungsfolge zeigen sich als Folgen einer zunehmenden Osteodestruktion (2, 3, 4, 5, 7). Neben dieser schwerwiegenden Symptomatik erhöhen oft zahlreiche Komorbiditäten, wie kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus und chronische Niereninsuffizienz, die ohnehin erhebliche Krankheitslast der Betroffenen (8, 9). Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen, einschließlich neuartiger CAR-T-Therapien, und dem Einsatz verschiedenster Wirkstoffklassen in frühen Therapielinien sowie im Krankheitsverlauf, ist das MM derzeit unheilbar. Die Patienten erleiden meist mehrere Rezidive und das MM wird aufgrund von Resistenzbildung refraktär gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen bzw. Klassen. Dieses äußert sich in einer sich mit jeder Therapielinie verkürzenden Remissionsdauer (10). Darüber hinaus führen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Unverträglichkeiten dazu, dass das MM im Krankheitsverlauf immer schwerer zu behandeln ist. So sind Patienten mit multirefraktärem MM auf immer wieder neue Therapiealternativen angewiesen und die Anzahl	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der für den einzelnen Patienten in späterem Stadium noch zur Auswahl stehenden Therapieoptionen ist trotz der Breite der Therapielandschaft gering. Die Zielpopulation von Melflufen umfasst bereits stark vortherapierte Patienten im fortgeschrittenen Stadium des MM mit dreiklassenrefraktärer Erkrankung, die multimorbide sind und eine hohe progressions- sowie therapiebedingte Krankheitslast aufweisen. Aufgrund ihrer komplexen, individuell sehr unterschiedlichen Symptomatik, den multiplen Komorbiditäten sowie intensiven Vortherapien (einschließlich der daraus resultierenden Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Resistenzen) sind diese Patientenpopulation sowie auch ihr Therapieansprechen äußerst heterogen. Die Auswahl der geeigneten Therapie ist durch den behandelnden Arzt daher patientenindividuell zu treffen. Das übergeordnete Behandlungsziel ist dabei die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität. Grundlegend besteht für die Patienten in der Zielpopulation ein erheblicher ungedeckter Bedarf an Therapieoptionen, die auch in diesem späten Krankheitsstadium wirksam sind und vom Patienten im Hinblick auf ihr Nebenwirkungsprofil akzeptiert werden. Melflufen stellt für diese Patienten eine innovative Therapiealternative mit guter Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dar. Der Therapieffekt von Melflufen beruht auf einem spezifischen Wirkmechanismus, der sich die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression zu Nutze macht, um in diesen Zellen	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zytotoxische Substanzen anzureichern. Diese Substanzen führen zum Zelltod sowie zur Hemmung der Zellmigration und der tumorassoziierten Angiogenese (11, 12, 13). <u>Datengrundlage der Zulassung</u> Die Wirksamkeit und Sicherheit von Melflufen wurde von der EMA geprüft und Melflufen wurde im benannten Anwendungsgebiet am 17.08.2022 ohne Einschränkungen in Kombination mit Dexamethason zugelassen (1). Die Zulassung von Melflufen basiert auf den Ergebnissen der einarmigen Phase II-Studie HORIZON (Datenschnitt: 02.02.2022), die im Dossier supportiv dargestellt wurde und die Wirksamkeit sowie Verträglichkeit von Melflufen untermauert. Darüber hinaus wurde von der EMA die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie OCEAN, die auch Hauptgegenstand dieser Nutzenbewertung ist, zur Bewertung herangezogen. Die OCEAN-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Melflufen in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit RRMM, die vorher zwei bis vier Therapielinien, darunter einen PI und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie und Lenalidomid (innerhalb von 18 Monaten vor Randomisierung) sind. Zulassungsrelevant waren insbesondere die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT. Bei diesen zeigte	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sich ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (dem primären Endpunkt dieser Studie) sowie ein positiver Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Melflufen in Kombination mit Dexamethason (1). <u>Klinische Evidenz in der Zielpopulation</u> Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation der OCEAN-Studie auf die Zulassungspopulation gemäß Fachinformation (Zielpopulation) zugeschnitten. Dies führte dazu, dass den bewertungsrelevanten Ergebnissen nur eine geringe Patientenzahl zugrunde liegt (Melflufen-Arm: N = 12, Pomalidomid-Arm: N = 10). Bei der Betrachtung der verschiedenen Mortalitäts-, Morbiditäts- und Lebensqualitätsparameter in der Zielpopulation wurde entsprechend kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verzeichnet. Grundlegend ist jedoch zu betonen, dass sich sowohl in der Ziel- als auch in der Gesamtpopulation der OCEAN Studie sowie in der Gesamtpopulation der HORIZON-Studie ein gutes Nebenwirkungsprofil für Melflufen zeigte. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren überwiegend hämatologisch und daher für den Patienten nicht direkt spürbar, was sich auch in der über den Behandlungsverlauf hinweg stabilen Lebensqualität der Betroffenen äußert. Die Inzidenz schwerwiegender nicht-hämatologischer UE ist niedrig. Zudem werden durch Melflufen keine UE hervorgerufen, die vom Nebenwirkungsprofil etablierter MM-Therapien abweichen.	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dieses gute Nebenwirkungsprofil und die einfache Applikation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason als einmal monatliche intravenöse Gabe lassen eine hohe Akzeptanz bei der Zielpopulation erwarten. Mit dem Markteintritt von Melflufen steht stark vorbehandelten Patienten, mit multirefraktärem MM, die durch Arzneimittelresistenzen und therapiebedingte UE belastet sind, eine neuartige Therapieoption zur Verfügung, die das Gesamtüberleben verlängert, die Lebensqualität erhält und gleichzeitig gut verträglich ist. <u>Gegenstand der Stellungnahme</u> Die Oncopeptides AB nimmt im vorliegenden Dokument zu den folgenden Aspekten Stellung: 1) Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) 2) Umsetzung der zVT in der OCEAN-Studie 3) Angaben zu Datenschnitten 4) Dosierung in der OCEAN-Studie 5) Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 6) Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 Z. 3ff.	**1) Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie** <u>Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</u> zu der vom Gemeinsamen Bundesauschuss (G-BA) festgelegten zVT *„Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:* • *Bortezomib Monotherapie* • *Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin* • *Bortezomib + Dexamethason* • *Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason* • *Carfilzomib + Dexamethason* • *Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason* • *Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason* • *Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)* • *Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason* • *Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)*	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• *Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)* • *Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason* • *Lenalidomid + Dexamethason* • *Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason* • *Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason* • *Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)* • *Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)* • *Melphalan* • *Doxorubicin* • *Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)* • *Vincristin* • *Dexamethason* • *Prednisolon* • *Prednison* • *Best-Supportive-Care*	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.	
S. 16 Z. 4ff.	*„Für das aktuelle Anwendungsgebiet leitet sich der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie selbst her und benennt eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei der Herleitung diskutiert der pU verschiedene Therapieoptionen – eine konkrete Auflistung, welche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen er von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sieht, nennt der pU allerdings nicht.“* <u>Position der Oncopeptides AB</u> Die Oncopeptides AB folgt der Feststellung des G-BA, dass eine patientenindividuelle Therapie die zVT im Anwendungsgebiet darstellt. Dabei sieht die Oncopeptides AB folgende Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen von der zVT umfasst (alphabetische Reihenfolge): • Belantamab-Mafodotin • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason	Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens drei Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen. Dabei geht bezüglich der rezidivierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason • Idecabtagen vicleucel • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Selinexor + Bortezomib + Dexamethason • Selinexor + Dexamethason Wie vom IQWIG richtig festgestellt, wurden in Modul 3 des eingereichten Dossiers die leitlinienbasierten Empfehlungen für die Therapie des RRMM ab der Drittlinie beschrieben. Auf Basis dieser Empfehlungen leitet die Oncopeptides AB die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ab, die sie im Rahmen der zVT von einer patientenindividuellen Therapie umfasst sieht.	ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird,

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Wie in Modul 3 erläutert, bestehen die folgenden Optionen für die Therapie ab der dritten Linie bzw. für dreiklassenrefraktäre MM-Patienten:
Tabelle -1: Therapieschemata des RRMM<table><tr><td>- PI-basierte Kombinationen ab der Zweitlinie</td></tr><tr><td>Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason</td></tr><tr><td>Carfilzomib, Cyclophosphamid, Dexamethason</td></tr><tr><td>Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason[a]</td></tr><tr><td>Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason[a]</td></tr><tr><td>Bortezomib, Dexamethason[a]</td></tr><tr><td>Carfilzomib, Dexamethason[a]</td></tr><tr><td>- IMiD-basierte Kombinationen ab der Zweitlinie</td></tr><tr><td>Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason[a]</td></tr><tr><td>Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason[a]</td></tr></table></td><td>wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.

Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Elotuzumab, Lenalidomid, Dexamethason[a] Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason[a] Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason Lenalidomid, Dexamethason[a] - **Monotherapien und Kombinationstherapien ab der Drittlinie** Daratumumab[a] Pomalidomid, Dexamethason[a] Pomalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason Panobinostat, Bortezomib, Dexamethason[a] Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Melphalan Quelle: (2) I. a: Wird auch in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) empfohlen (14). In der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) werden ergänzend zu den in Tabelle -1 benannten	2021). Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Belantamab-Mafodotin als Monotherapie ist entsprechend seines Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, besteht. Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) sowie mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Der Wirkstoff wurde am 26.03.2021 zugelassen und

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieoptionen weitere Kombinationen empfohlen. Dazu zählen die in Deutschland zugelassenen Kombinationen Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason sowie Elotuzumab, Isatuxumab oder Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason (15). Des Weiteren erläutert die Oncopeptides AB in Modul 3 des Dossiers, dass zur Therapie des dreiklassenrefraktären MM die seit 2020 speziell für dieses multimorbide, stark vorbehandelte Patientenkollektiv neu zugelassenen Arzneimittel Idecabtagen vicleucel und ab der fünften Therapielinie Belantamab-Mafodotin oder Selinexor eine neue Säule im Rahmen der patientenindividuellen Therapie darstellen (15, 16, 17). Die Oncopeptides AB teilt hiermit die Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aus der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid, dass der Standard eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Selinexor) ist (18). Diese Empfehlung	ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Selinexor für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Auch bei dem Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ciltacabtagene Autoleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	spiegelt sich auch in der im Februar 2022 aktualisierten S3-Leitlinie der AWMF wieder (14). Die Oncopeptides AB folgt zudem der in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Daratumumab (Anwendungsgebiet: MM mit mindestens einer Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) dokumentierten Einschätzung des G-BA, dass eine Monotherapie mit Bortezomib aufgrund der nachgewiesenen Unterlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens bei RRMM-Patienten nicht als Teil der zVT erachtet wird (19). Wenngleich die Auswahl an wirksamen und gut verträglichen Therapien für den einzelnen Patienten aufgrund der komplexen individuellen Symptomatik, der Multirefraktärität, von Arzneimittelresistenzen und Unverträglichkeiten gering ist, besteht für Patienten mit dreiklassenrefraktärer Erkrankung gemäß Zulassung und basierend auf den Empfehlungen der Leitlinien grundlegend ein breites Spektrum an neuen Therapieoptionen. Dieses ist auch in der Liste der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen repräsentiert, welche aus Sicht der Oncopeptides AB von einer patientenindividuellen Therapie im Rahmen der zVT umfasst sind.	- Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher haben unspezifisch wirkende Arzneimittel, wie Cortison-Präparate und klassische Zytostatika, sowie Daratumumab als Monotherapie im heutigen Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet einen geringen Stellenwert und werden erst in späteren Therapielinien eingesetzt. Sie werden daher nicht als Teil der zVT im Anwendungsgebiet erachtet. Zudem ist nach Einschätzung der Oncopeptides AB Best Supportive Care (BSC) als ausschließliche Behandlung nicht von der zVT im Anwendungsgebiet von Melflufen umfasst, da die Patienten in der Zielpopulation trotz fortgeschrittenem Erkrankungsstadium noch für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und einen ausgeprägten Therapiewunsch aufweisen. Dieses spiegelt sich auch in den Einschlusskriterien der OCEAN-Studie wieder, gemäß derer die Lebenserwartung mindestens sechs Monate betragen muss (20, 21). Gemäß S3-Leitlinie der AWMF ist BSC nur bei „Abkehr vom Wunsch einer myelomspezifischen Therapie“ ab der vierten Linie zu erwägen (14), in den Empfehlungen der DGHO ist BSC nicht enthalten (2). Darüber hinaus sieht die Oncopeptides AB Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason nicht als zVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie im Anwendungsgebiet an. Gemäß	- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin - Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fachinformation müssen alle Patienten der Zielpopulation eine IMID-Refraktärität, d. h. Refraktärität gegenüber Lenalidomid oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aufweisen. Für Patienten mit einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird für die Weiterbehandlung ein Klassenwechsel empfohlen (2, 14). Im Hinblick auf eine vorliegende Refraktärität gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason wurde eine händische Literaturrecherche in Google scholar, PubMed und clinicaltrials.gov mit den Suchbegriffen "pomalidomide-refractory" + "multiple myeloma"; "refractory to pomalidomide" + "multiple myeloma"; "pomalidomide refractory"+ "lenalidomide" + "multiple myeloma", "lenalidomide + "RRMM" + "pomalidomide refractory" durchgeführt, um Evidenz zu einer Folgetherapie mit Lenalidomid-haltigen Therapien zu identifiziert. Es konnten jedoch keine Daten gefunden werden, welche die Wirksamkeit einer Behandlung mit Lenalidomid-haltigen Therapien nach Refraktärität gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason belegen. Daher werden Lenalidomid-haltige Wirkstoffkombinationen auch für Patienten mit Refraktärität gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason nicht als zVT im Anwendungsgebiet angesehen.	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Z. 31ff. S. 18, Z. 26ff.	**2) Umsetzung der zVT in der OCEAN-Studie** <u>Dossierbewertung des IQWiG</u> *„Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie OCEAN sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens nicht umgesetzt wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ein einheitliches Therapieregime bestehend aus Pomalidomid + Dexamethason erhielten.“* *„Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte man der Prüfärztin oder dem Prüfarzt in der Studie somit gegebenenfalls eine Auswahl aus mehreren Therapieoptionen zur Verfügung stellen müssen.“* <u>Position der Oncopeptides AB</u>	*Zur Relevanz der Studie OCEAN* In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	An dieser Stelle möchte die Oncopeptides AB nähere Informationen zum Design der OCEAN-Studie geben und Hintergründe erläutern. Die Oncopeptides AB hat mit der OCEAN-Studie eine randomisierte, kontrollierte Studie hoher Evidenzklasse durchgeführt. Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Die Studie entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Auf Endpunktebene wurde für alle betrachteten Endpunkte das Intention-To-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor. Eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse durch die kleine zulassungskonforme Patientenzahl (gesamt: N = 22, Melflufen-Arm: N = 12, Pomalidomid-Arm: N = 10) wurden in Modul 4 der vorliegenden Nutzenbewertung für jeden Endpunkt sorgfältig bewertet. Die OCEAN-Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Melflufen in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ab der dritten Therapielinie zu untersuchen. Ab der dritten Therapielinie stellen Pomalidomid-basierte Therapieschemata sowie Daratumumab den Standard der RRMM-Therapie dar. Dieses zeigt	Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst. Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich sowohl in den nationalen als auch in internationalen Leitlinienempfehlungen. Ab der vierten Therapielinie erhalten ca. 30 % bis 40 % der Patienten in Frankreich, Deutschland, Italien und im Vereinigen Königreich Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer Zwei- oder Dreifachkombination. In den Jahren 2017 bis 2021 lag der Anteil Pomalidomid-basierter Therapieschemata in der vierten Therapielinie laut des MYRIAM-Registers bei 35,1 % und in der fünften Therapielinie bei 44,4 %. Dies stellt unter Berücksichtigung der Vielzahl an therapeutischen Optionen einen signifikanten Anteil der Versorgung dar (22). Über die in der OCEAN-Studie untersuchten Therapielinien hinweg stellt Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in dieser Patientenpopulation eine relevante therapeutische Option dar und wurde daher als angemessener Komparator für die OCEAN-Studie bestimmt. Auch in dem in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiet ist Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason als eine wichtige Therapieoption im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anzusehen. In der Gesamtschau der in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 dargestellten Evidenz kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Melflufen für die Zielpopulation abgeleitet werden, der jedoch aufgrund der	Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kleinen Patientenzahlen in der zugeschnittenen OCEAN-Population nicht quantifizierbar ist.	
S. 32, Z. 5ff.	**3) Angaben zu Datenschnitten** <u>Dossierbewertung des IQWiG</u> *„In Modul 4 A des Dossiers führt der pU bei der Beschreibung der Studie OCEAN den 03.02.2021 als Datenschnitt auf. Der pU gibt an, dass der 07.05.2020 das Datum des letzten Dateneintrags für diesen Datenschnitt sei und daher auch im Dokument mit Zusatzanalysen [4] zum Dossier (vom pU als Nachberechnungsdokument bezeichnet) als „Database Date“ bezeichnet werde. Innerhalb von Modul 4 A werden jedoch je nach Endpunkt zusätzlich auch Datenschnitte vom 05.07.2020 und 07.05.2022 genannt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU zudem, neben Analysen mit Datenschnitt vom 03.02.2021, in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zusätzlich Analysen zu einem 1 Jahr späteren Follow-up vom 03.02.2022 vor – diese allerdings nicht separat für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Studie OCEAN.* *Für den Datenschnitt vom 03.02.2021 wird davon ausgegangen, dass dies die finale Analyse des Endpunkts PFS ist, die nach dem Auftreten von 339 Ereignissen geplant war (und nach 355 Ereignissen*	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt wurde). Entgegen der Angabe des pU in Modul 4 A und dem Zusatzanalysen-Dokument wird in den Studienunterlagen zum Datenschnitt vom 03.02.2021 der 07.05.2021 als „Database Date" genannt und als Datum beschrieben, bis zu dem Protokollverletzungen nachgetragen wurden, die bis zum Datenschnitt am 03.02.2021 erfolgt sind. Der konkrete Anlass des aktuelleren Datenschnitts (Follow-up) vom 03.02.2022 für den Endpunkt Gesamtüberleben bleibt unklar. *Insgesamt liegen für die Studie OCEAN innerhalb von Modul 4 A des Dossiers sowie zwischen Modul 4 A, dem Dokument mit Zusatzanalysen für das Dossier und dem Studienbericht inkonsistente Angaben zu den Zeitpunkten der Datenschnitte sowie dem Datum des letzten Dateneintrags („Database Date") vor. Es bleibt somit unklar, auf welchem Datenschnitt (und „Database Date") die Daten beruhen, die der pU in seinem Dossier vorgelegt hat."* <u>Position der Oncopeptides AB</u> Die im Dossier dargestellten Analysen zur OCEAN-Studie beruhen auf dem Datenschnitt vom 03.02.2021. Gemäß Studienprotokoll war dieser Datenschnitt für die finale Analyse des PFS geplant, wenn mindestens 339 Ereignisse aufgetreten sind. Durchgeführt wurde	Für die Nutzenbewertung wurde zu der beschriebenen Teilpopulation der Studie OCEAN der Datenschnitt vom 03.02.2021 vorgelegt, welcher die finale Analyse zum Endpunkt PFS und den finalen Datenschnitt der Studie darstellt. Zudem wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich Analysen zu einem Follow-Up vom 03.02.2022 vorgelegt, welche sich

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die finale Analyse des PFS nach 355 Ereignissen. Das diesem Datenschnitt zugehörige „Database Date“ ist der 07.05.2021 und beschreibt das Datum, an dem die Daten für die Analysen extrahiert wurden. Zwischen dem Datenschnitt und dem „Database Date“, wurden Protokollverletzungen, die bis zum 03.02.2021 aufgetreten waren, nachgetragen. Für die OCEAN-Studie existiert somit nur ein einziger Datenschnitt vom 03.02.2021. Wie das IQWIG richtig feststellt handelt es sich hierbei um die finale Analyse des Endpunkts PFS und gleichzeitig um den finalen Datenschnitt der Studie. Um Unklarheiten zu vermeiden, wurden die entsprechenden Angaben zum Datenschnitt im Dossier und dem Dokument mit Zusatzanalysen für das Dossier harmonisiert und es wurde stets der 03.02.2021 als Datum des finalen Datenschnitts für die OCEAN-Studie angegeben. Bei den Daten 05.07.2020 und 07.05.2022 handelt es sich um Übertragungsfehler, die ebenfalls korrigiert wurden. Die aktualisierten Versionen dieser Dokumente sind der Stellungnahme beigefügt (23, 24).	jedoch nicht auf die für die Nutzenbewertung zugeschnittene Teilpopulation beziehen. Die genannte Analyse war laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers auf Nachfrage der EMA angefertigt worden.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in Abschnitt 4.4.2 von Modul 4 präsentierten Follow-up-Daten zum Gesamtüberleben der OCEAN-Studie vom 03.02.2022 wurden auf Nachfrage der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses von Melflufen angefertigt (1). Diese beziehen sich jedoch nicht auf die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante Zielpopulation, sondern auf die folgenden im Rahmen der Zulassung betrachteten Teilpopulationen der Intention-to-treat-Studienpopulation: • Patienten ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT • Patienten mit Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT Die beschriebenen Follow-Up Daten zum Gesamtüberleben in den benannten Teilpopulationen wurden in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 aus Transparenzgründen ergänzend dargestellt.	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Z. 5ff.	**4) Dosierung in der OCEAN-Studie** <u>Dossierbewertung des IQWiG</u> *„Die Dosierung von Melphalanflufenamid [13] und Dexamethason [12] erfolgte teilweise abweichend von den Vorgaben der Fachinformation. Für Melphalanflufenamid ist für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg eine reduzierte Anfangsdosis von 30 mg (statt 40 mg) vorgesehen – diese reduzierte Anfangsdosis wird auch für Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 30 bis 45 ml / min / 1,73 m2 empfohlen. In der Studie OCEAN erhielten die Patientinnen und Patienten hingegen – unabhängig von Gewicht oder Nierenfunktionsstörung – eine Anfangsdosis von 40 mg.“* <u>Position der Oncopeptides AB</u> Die Oncopeptides AB bestätigt, dass gemäß Fachinformation eine Initialdosis von 30 mg (statt 40 mg) für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg vorgesehen ist. Das Durchschnittsgewicht einer erwachsenen Frau in Deutschland beträgt laut der Ergebnisse des Mikrozensus von 2021 69,2 kg (25). Daher wird erwartet, dass der Hauptanteil der Patienten in der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungsrealität ein Körpergewicht von über 60 kg aufweist. Auch in der OCEAN-Studie zeigte nur ein geringer Teil der Studienteilnehmer im Melflufen + Dexamethason-Arm ein Körpergewicht bis 60 kg (n/N = 23/246 (9,4 %)). Aus diesem Grund wurde im Dossier eine Initialdosis von 40 mg für die Darstellung des Verbrauchs herangezogen. Auch für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 30 - 45 ml / min / 1,73 m^2 ist, wie in der Fachinformation angegeben, eine Dosis von 30 mg (statt 40 mg) vorgesehen. Gemäß Studienprotokoll wurden in die OCEAN-Studie jedoch nur Patienten mit einer eGFR ≥ 45 ml / min / 1,73 m^2 eingeschlossen, für die gemäß Fachinformation eine Dosis von 40 mg empfohlen wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Melflufen bei der Behandlung von Patienten mit einer eGFR von < 45 ml / min / 1,73 m^2 wurde in der Phase II-Studie BRIDGE untersucht, deren Ergebnisse bei der Ableitung der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung berücksichtigt wurden.	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54, Z. 14ff.	**5) Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation** <u>Dossierbewertung des IQWiG</u> *„Auf Basis der vorgelegten Herleitung lassen sich methodische Kritikpunkte ableiten, die sowohl zu einer Überschätzung (Schritte 2, 4 und 5) als auch zu einer Unterschätzung (Schritt 5) mit unklarem Ausmaß führen. Insgesamt kann jedoch, auch im Abgleich mit einem bisherigen Verfahren im ähnlichen Anwendungsgebiet [10], von einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation ausgegangen werden.“* <u>Position der Oncopeptides AB</u> Die Größe der Zielpopulation wurde in Modul 3 der vorliegenden Nutzenbewertung mittels einer GKV-Routinedatenanalyse bestimmt und bietet somit ein sehr gutes Abbild der deutschen Versorgungsrealität. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef).	Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Angaben ist insgesamt von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auszugehen. Dem liegt insbesondere zugrunde, dass in der Berechnung eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen, fehlt. Weiter trifft der pharmazeutische Unternehmer die implizite Annahme, dass die Erkrankung derjenigen Patientinnen und Patienten refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, welche jeweils mindestens eine Verschreibung dieser

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. 8,8 Millionen Versicherungsnehmern und etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland. Die Datenbank weist eine gute externe Validität hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs für Deutschland auf. Sie enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten, wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen (26). Für die hier durchgeführte Analyse standen die Datenjahre 2015 bis 2020 zur Verfügung. Auf dieser Basis liefert die Oncopeptides AB eine sehr gute Annäherung an die wahre Größe der Zielpopulation. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten, insbesondere bei der Abbildung von Therapielinien und Krankheitsverläufen wie Progression nach dokumentierten Therapien, da Informationen hierzu aus der der Bewertung zugrunde liegenden Datenbank nicht direkt verfügbar sind. Eine Über- oder Unterschätzung kann somit nicht ausgeschlossen werden. Wie in Modul 3 der Nutzenbewertung diskutiert, ist nach Abgleich mit Registerdaten eine leichte	Substanzklassen erhalten haben. Dadurch ergibt sich ebenfalls eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Dem Beschluss wird vor diesem Hintergrund die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens drei Therapielinien (Idecabtagen vicleucel (16. Juni 2022)) zugrunde gelegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die entsprechenden Angaben auf eine geringfügig abweichende Indikation beziehen. Die jeweiligen Anwendungsgebiete unterscheiden sich hinsichtlich der bei Melphalanflufenamid vorliegenden erforderlichen Refraktärität der Erkrankung gegenüber bestimmten Wirkstoffklassen und weiteren Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT ohne Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation. Trotz des entsprechend enger gefassten Anwendungsgebiets von Melphalanflufenamid liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Zahlen oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss zu Idecabtagen vicleucel. Somit werden Letztere als bessere Schätzung angenommen und dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Bezüglich dieser zugrunde gelegten Zahlen wird angemerkt, dass sie

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überschätzung wahrscheinlicher. Die genannten Unsicherheiten wurden jedoch durch die gewählte Methodik weitestgehend minimiert, so dass eine gute Abschätzung der Zielpopulationsgröße auf Basis einer umfangreichen und repräsentativen Stichprobe der deutschen GKV-Daten vorgelegt wurde. Im Folgenden möchte die Oncopeptides AB die benannten methodischen Kritikpunkte im Einzelnen adressieren.	im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein Wert im Bereich einer maximalen Größenordnung anzusehen sind.
S. 53, Z. 6ff.	**Zu Schritt 2** IQWiG: „*Eine ausreichende Begründung, weshalb alle Patientinnen und Patienten in jedem Analysejahr von 2015 bis 2019 eine Diagnose mit multiplem Myelom aufweisen musste, liefert der pU nicht. Dadurch fallen Patientinnen und Patienten aus der Betrachtung heraus, die ab dem Jahr 2016 mit multiplem Myelom neu diagnostiziert worden sind und für die Zielpopulation relevant sein können.“* Die Voraussetzung, dass Patienten, eine MM-Diagnose in jedem Analysejahr des Erhebungszeitraums aufweisen mussten, wurde festgelegt, um zu gewährleisten, dass zu den aufgegriffenen Patienten ausreichend Informationen bezüglich der erhaltenen Vortherapien und Therapielinien zur Verfügung stehen. Es ist zudem	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehende Kommentierung zu Punkt 5 verwiesen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu erwarten, dass sich Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt neu diagnostiziert wurden, erst in früheren Therapielinien befinden (27).	
S. 53, Z. 14ff.	**Zu den Schritten 4 und 5** IQWiG: „*Entgegen der Angaben des pU im Dossier lassen sich in der vom pU vorgelegten Routinedatenanalyse die Ergebnisse der Schritte 4 und 5 (n = 146) nicht separat wiederfinden [2]. Die Angabe des pU, dass sich nach Anwendung des 5. Schrittes unverändert 146 Patientinnen und Patienten (demnach 100 %) in der Analysepopulation befinden, ist daher nicht nachvollziehbar.* Zur Klarstellung des Sachverhalts fügt die Oncopeptides AB die dem Bericht der Routinedatenanalyse zugrunde liegenden Berechnungen in Form einer Excel-Datei zur Verfügung (28).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehende Kommentierung zu Punkt 5 verwiesen.
S. 53, Z. 20ff.	**Zu Schritt 4** IQWiG: „*Die implizite Annahme des pU, dass die Erkrankung derjenigen Patientinnen und Patienten, die diese Medikamente verschrieben bekommen haben, refraktär ist, kann nicht nachvollzogen werden. Dadurch wird die Population in diesem Schritt*	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu weit aufgegriffen und die Anzahl der Patientinnen und Patienten überschätzt." Das Merkmal, ob ein in der Routinedatenanalyse aufgegriffener Patient refraktär ist, ist in der den Berechnungen zugrunde liegenden InGef-Forschungsdatenbank nicht verfügbar und konnte daher nicht direkt erhoben werden. Daher wurden als Annäherung nach dem beschriebenen Algorithmus alle Patienten bestimmt, welche im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2020 mindestens drei Therapielinien für MM erhalten haben (Schritt 5). Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen einer Verschreibung aus jeder der drei relevanten Arzneimittelklassen und gleichzeitigem Aufgriff nach dem Algorithmus aus Schritt 5 eine Dreiklassenrefraktärität sehr wahrscheinlich ist.	
S. 53, Z. 25ff.	**Zu Schritt 5** IQWiG: *„Laut Empfehlungen der DGHO [4] kommen neben den vom pU genannten Wirkstoffen als Mono- oder Kombinationstherapie auch andere Wirkstoffkombinationen und Therapien ab der Drittlinie infrage, die sich insbesondere aus den dort empfohlenen neuen Zwei- oder Dreifachkombinationen aus der Zweitlinientherapie ergeben. Diese werden in der Analyse nicht berücksichtigt. Durch die fehlende*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehende Kommentierung zu Punkt 5 verwiesen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	separate Darstellung der Ergebnisse aus den Schritten 4 und 5 in der Analyse [2] (siehe gemeinsame Bewertung zu diesen Schritten) kann eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten für diesen Rechenschritt nicht ausgeschlossen werden. Die Oncopeptides AB teilt die Auffassung des IQWIG, dass durch die gewählte Methodik zum Aufgriff der Patienten, die mindestens drei Therapielinien erhalten haben, eine potenzielle Unterschätzung nicht ausgeschlossen werden kann. Da andere Arzneimittel-Kombinationen bereits in früheren Linien eingesetzt werden können, wird der gewählte Algorithmus jedoch als optimale Annäherung an die Anzahl Patienten in der Zielpopulation angesehen. Wie der beigefügten Excel-Datei (28) zu entnehmen ist, wurden durch diesen Schritt 5 alle 146 Patienten des vorherigen Schritts eingeschlossen. Daher hätte eine Prüfung weiterer Wirkstoffkombinationen, die auch in früheren Linien vorkommen können, keine zusätzlichen Patienten der Zielpopulation identifiziert. Eine Unterschätzung durch diesen Schritt kann auf Basis der Ergebnisse ausgeschlossen werden.	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Z. 32ff.	IQWiG: *Laut Anwendungsgebiet müssen die Patientinnen und Patienten sowohl mindestens 3 Therapielinien erhalten als auch ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen. In der vorgelegten Analyse fehlt die Eingrenzung auf das letztere Kriterium, insbesondere im Hinblick auf Patientinnen und Patienten in der Drittlinie. Dies führt zu einer Überschätzung der ermittelten Patientenzahlen.* Die Oncopeptides AB teilt die Auffassung des IQWIG, dass eine Überschätzung der Größe der Zielpopulation an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden kann. Vor dem Hintergrund, dass es sich beim MM um eine unheilbare Erkrankung mit chronischem Verlauf handelt, ist aber zu erwarten, dass alle Patienten im weiteren Krankheitsverlauf einen Progress erleiden oder die Therapie aufgrund nicht handhabbarer unerwünschter Arzneimittelwirkungen abbrechen. Daher ist aus Sicht der Oncopeptides AB davon auszugehen, dass eine potenzielle Überschätzung durch diesen Analyseschritt von sehr geringem Ausmaß ist.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehende Kommentierung zu Punkt 5 verwiesen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59 Z. 10ff.	**6) Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die GKV** <u>Dossierbewertung des IQWiG</u> *„Die Jahrestherapie-kosten sind plausibel. „* *„Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers).“* <u>Position der Oncopeptides AB</u> Die Angaben in Modul 3 A des Dossiers zu den Jahrestherapiekosten basieren auf dem Stand vom 01.10.2022. Im Folgenden legt die Oncopeptides AB aktualisierte Jahrestherapiekosten, basierend auf dem Stand vom 20.01.2023, dar. Diese berücksichtigen, dass im Zuge des GKV-Finanzstabilisierungsgesetz vom 07.11.2022 der Herstellerabschlag von 7 % auf 12 % des Herstellerabgabepreises gemäß § 130 b SGB V erhöht wurde. Die im Folgenden dargestellten Kosten beziehen sich auf 13 innerhalb eines Jahres rechnerisch, maximal mögliche Behandlungen (28-Tage-Zyklen). In der Versorgungsrealität wird jedoch eine geringere Anzahl an Zyklen und damit ein geringerer Kostenaufwand für die GKV erwartet (siehe nächster Abschnitt).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Tabelle 1: Kosten des Arzneimittels, basierend auf 13 Behandlungszyklen/Jahr

- **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)**	- **Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	- **Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Melflufen in Kombination mit Dexamethason		
Melflufen (Pepaxti®)	6.737,68 € Eine Durchstechflasche à 20 mg	6.081,91 € [1,77 €[a]; 654,00 €[b]]
Dexamethason (Dexamethason TAD®)	188,00 € 50 Tabletten à 40 mg[c]	186,23 € [1,77 €[a]]
	118,85 € 50 Tabletten à 20 mg[d]	117,08 € [1,77 €[a]]

Quelle: (29, 30, 31, 32, 33, 34)[e]

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung).
b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V (654,00 € pro Packung).
c: Bei Patienten < 75 Jahre.
d: Bei Patienten ≥ 75 Jahre.
e: Es handelt sich hierbei um die aktuelle Version der Fachinformation von Pepaxti® vom Dezember 2022, in der lediglich Hinweise zur Haltbarkeit geändert wurden.

Die aktualisierten Kosten für eine Durchstechflasche Pepaxti® betragen für die GKV folglich 6.081,91 €, nach Abzug des aktualisierten Herstellerabschlags von 654,00 € und des Apothekenrabatts von 1,77 € (Tabelle 1).

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient, auf Basis von 13 Behandlungszyklen/Jahr)

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Melflufen in Kombination mit Dexamethason</td><td rowspan="2">Erwachsene Patienten mit MM, die mindestens drei vorherige Therapie-linien erhalten haben und refraktär auf mindestens einen PI, ein IMiD und einen anti-CD38-mAK sind und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Bei Patienten mit einer vorhergehenden autologen SZT sollte die Zeit zwischen Transplantation und Progression mindestens drei Jahre betragen.</td><td>Patienten < 75 Jahre: 159.474,49 €</td></tr>
<tr><td>Patienten ≥ 75 Jahre: 159.402,57 €</td></tr>
<tr><td colspan="3">Quelle: (29, 30, 31, 32, 33, 34)</td></tr>
</table>

Die theoretischen Jahrestherapiekosten von Melflufen in Kombination mit Dexamethason pro Patient betragen seit dem 01.01.2023 demzufolge 159.474,49 € bei Patienten < 75 Jahre und 159.402,57 € bei Patienten ≥ 75 Jahre (Tabelle 2).</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td><u>Dossierbewertung des IQWiG</u></td><td>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57 Z. 16ff.	*„Zum Verbrauch und zu den Kosten von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason macht der pU zusätzlich auch Angaben für eine Dauer von 5 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient im Jahr, die er der Zulassungsstudie OCEAN als mediane Dauer der Therapie entnimmt. Diese Angaben werden in der vorliegenden Bewertung nicht kommentiert (siehe Abschnitt II 2.1).“* <u>Position der Oncopeptides AB</u> Wie in Modul 3 dargelegt, wird in der Versorgungsrealität auf Basis der Studiendaten eine deutlich geringere jährliche Anzahl als 13 innerhalb eines Jahres rechnerisch maximal mögliche Behandlungen (28-Tage-Zyklen) pro Patient erwartet. In der OCEAN-Studie betrug die mediane Anzahl an Zyklen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Zielpopulation fünf Behandlungen (21, 23). Auf Basis von fünf Behandlungszyklen in der Versorgungsrealität wird ein reeller Jahresverbrauch von 200 mg Melflufen (≙ 10 Durchstechflaschen Pepaxti®) bei Patienten > 60 kg und 150 mg Melflufen (≙ 10 Durchstechflaschen Pepaxti®) bei Patienten ≤ 60 kg bzw. 800 mg Dexamethason (≙ 0,4 Packungen Dexamethason TAD® 40 mg) bei Patienten < 75 Jahre und 400 mg Dexamethason	Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(≙ 0,4 Packungen Dexamethason TAD® 20 mg) bei Patienten ≥ 75 Jahre erwartet. Unter Berücksichtigung des im Zuge des GKV-Finanzstabilisierungs-gesetzes erhöhten Herstellerabschlages von 12 % des Herstellerabgabepreises ((35), §130b) ergeben sich daraus reelle Jahrestherapiekosten von 61.336,34 € bei Patienten < 75 Jahre und 61308,68 € bei Patienten ≥ 75 Jahre.	
S. 57 Z. 6ff.	*„Der pU führt für die Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kostenberechnung durch, sodass auch nachfolgend keine Bewertung dazu erfolgt.“* Aus Sicht der Oncopeptides AB ist die zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde im Dossier keine Kostenberechnung durchgeführt. Im Rahmen dieser Stellungnahme konkretisierte die Oncopeptides AB, welche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen sie im Rahmen der zVT von einer patientenindividuellen Therapie umfasst sieht. Ergänzend dazu werden im Folgenden die Jahrestherapiekosten dieser Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen dargestellt Tabelle 3 (36). Die	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Arzneimittelkosten sind auf der Ebene der AVP inkl. 19 % Mehrwertsteuer dargestellt (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2023). Vom AVP werden gegebenenfalls die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V für das Jahr 2023 abgezogen. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten basieren auf den Angaben zu Behandlungsmodus, Dosierung, Behandlungstagen sowie zu den zusätzlichen Leistungen aus den jeweiligen Fachinformationen (31, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48) .
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV der zVT
<table>
<tr><th>Wirkstoff/Wirkstoffkombination</th><th>Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr</th></tr>
<tr><td>Belantamab-Mafodotin</td><td>181.808,08 €</td></tr>
<tr><td>Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</td><td>31.196,88 €</td></tr>
<tr><td>Bortezomib + Dexamethason</td><td>11.314,50 €</td></tr>
<tr><td>Carfilzomib + Dexamethason</td><td>153.739,73 €</td></tr>
<tr><td>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</td><td>130.144,43 €</td></tr>
<tr><td>Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</td><td>224.780,10 €</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	192.617,71 €
Idecabtagen vicleucel	351.211,94 €
Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason	180.686,11 €
Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason	82.791,68 €
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason	112.304,55 €
Pomalidomid + Dexamethason	106.414,00 €
Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	143.395,30 €
Selinexor + Dexamethason	205.862,35 €
Quelle: (36)	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Pepaxti: EPAR - Product Information. 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. 2018. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html.
3. Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. Haematologica. 2015;100(1):100-6.
4. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. Support Care Cancer. 2014;22(2):417-26.
5. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). Bone marrow research. 2011;2011:493697.
6. National Cancer Institute (NCI). Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2022. Available from: https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq.
7. Oriol A, Larocca A, Leleu X, Hajek R, Hassoun H, Rodríguez-Otero P, et al. Melflufen for relapsed and refractory multiple myeloma. Expert opinion on investigational drugs. 2020;29(10):1069-78.
8. Chari A, Mezzi K, Zhu S, Werther W, Felici D, Lyon AR. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2016;16(1):912.
9. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(2):89-96 e3.
10. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17046.
11. Moore HE, Davenport EL, Smith EM, Muralikrishnan S, Dunlop AS, Walker BA, et al. Aminopeptidase inhibition as a targeted treatment strategy in myeloma. Mol Cancer Ther. 2009;8(4):762-70.
12. Wickstrom M, Larsson R, Nygren P, Gullbo J. Aminopeptidase N (CD13) as a target for cancer chemotherapy. Cancer Sci. 2011;102(3):501-8.
13. Wickström M, Nygren P, Larsson R, Harmenberg J, Lindberg J, Sjöberg P, et al. Melflufen - a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. Oncotarget. 2017;8(39):66641-55.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler

Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Leitlinie Kurzversion 1.0. 2022.

15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(3):309-22.
16. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. The Lancet Oncology. 2021;22(3):e105-e18.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma, Version 1.2022, August 16, 2021. 2021.
18. Gemeinsamer B. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-230-z Melphalanflufenamid 2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6110/2022-10_01_Informationen-zVT_Melphalanflufenamid-D-868.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. 2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf.
20. Oncopeptides AB. Clinical Development Protocol. OP-103 OCEAN Trial. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. Version 6.1 (April 20, 2021). 2021.
21. Oncopeptides AB. Clinical Study Report. OP-103 OCEAN TRIAL. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. 2021.
22. iOMedico AG. MYRIAM - Myeloma Registry Platform Quarterly Report Database cut: 31.12.2021. 2022.
23. Oncopeptides AB. Update der Nachberechnungen zu Melflufen (Studie OCEAN). 2023.
24. Oncopeptides AB. Update des Modul 4 des Nutzendossiers von Melphalanflufenamid. 2023.
25. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen. Erstergebnisse des Mikrozensus 2021. (Stand: 10/2022) 2022. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html.

26. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. Public Health. 2022;206:57-62.
27. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016;175(2):252-64.
28. Xcenda GmbH. AMNOG-Report RRMM Annex 5. 2022.
29. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2022. 2022.
30. Oncopeptides AB. Update der Kostenberechnung für Melflufen in Kombination mit Dexamethason. 2023.
31. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022. 2022.
32. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 11.01.2023). 2023.
33. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Dexamethason TAD® 20 mg (Stand: 11.01.2023). 2023.
34. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Dexamethason TAD® 40 mg (Stand: 11.01.2023). 2023.
35. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKV-FinStG). 2022.
36. Oncopeptides AB. Kostenberechnung der zVT von Melflufen + Dexamethason. 2023.
37. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ABECMA® 260 – 500 × 10^6 Zellen Infusionsdispersion (Idecabtagen vicleucel). Stand: Juni 2022. 2022.
38. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Belantamab-Mafodotin). Stand: Januar 2022. 2022.
39. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib). Stand: November 2021. 2021.
40. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2022). 2022.
41. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung (Daratumumab). Stand: Februar 2022. 2022.
42. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Elotuzumab). Stand: Februar 2022. 2022.
43. Secura Bio Limited. Fachinformation Farydak® Hartkapseln (Panobinostat). 2021.
44. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln (Pomalidomid). Stand: Dezember 2021. 2021.
45. Amgen Europe B.V. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Carfilzomib). Stand: April 2022. 2022.
46. sanofi-aventis groupe. Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Isatuximab). Stand: Dezember 2021. 2021.

47. Baxter Holding B.V. Fachinformation. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2021). 2021.
48. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation NEXPOVIO 20mg Filmtabletten (Selinexor). Stand: Juli 2022. 2022.

5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid/Pepaxti®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Str. 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1482) von Pepaxti (Melphalanflufenamid) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom (MM) angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen. Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 02.01.2023 die Nutzenbewertung des IQWiG veröffentlicht (1). In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als nicht belegt an. Als Begründung nennt das Institut, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten keinen Vergleich mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten ZVT erlauben. Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie **2. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**	
1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie Durch den G-BA wurde für das Verfahren folgende ZVT definiert: Eine patientenindividuelle Therapie[1,2] unter Auswahl von: - Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin - Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care[3] unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens. *1 Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird* *2 Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur*	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. *3 Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.* *<u>Position von AbbVie:</u>* In den letzten Jahren wurden vermehrt innovative Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen in fortgeschrittenen Therapielinien des Multiplen Myeloms erforscht, zugelassen und zum Teil bereits vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet (2-9). Diese neuen therapeutischen Optionen bieten vor allem neue Möglichkeiten für Patientinnen und Patienten, die bereits mit den derzeitigen drei Hauptwirkstoffklassen der klinischen Praxis (Immunmodulatorische Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und gegen CD-38 gerichtete Antikörper) behandelt wurden und ggf. eine Refraktärität gegenüber Wirkstoffen dieser Substanzklassen vorweisen. Auch im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist eine Therapie mit diesen Hauptwirkstoffklassen fehlgeschlagen und eine dreifach-refraktäre Erkrankung für die Behandlung vorausgesetzt. Der klinische Stellenwert von klassischen Zytostatika ist vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit dieser innovativen, zielgerichteten und wirksamen Therapieoptionen für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Versorgung inzwischen als begrenzt anzusehen (10, 11). Die nachfolgenden Therapien bzw. Therapiekombinationen entsprechen demzufolge nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und sind somit aus Sicht von AbbVie für die	Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens drei Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen. Dabei geht bezüglich der rezidivierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenständliche Bewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten: - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin Des Weiteren entsprechen die nachfolgenden Monotherapien mit Glukokortikoiden unter Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien und Publikationen nicht dem aktuellen Stand der Versorgung und sollten daher aus Sicht von AbbVie ebenfalls nicht als ZVT betrachtet werden (10, 11): - Dexamethason als Monotherapie - Prednison - Prednisolon Daneben ist anzumerken, dass weitere vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertete Therapieoptionen vom G-BA nicht als ZVT für das o.g. Verfahren definiert wurden: - Daratumumab + Carfilzomib und Dexamethason (12) - Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason (13) - Daratumumab + Pomalidomid und Dexamethason (14)	Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen. Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Belantamab Mafodotin (9) - Idecabtagen vicleucel (6)	Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Belantamab-Mafodotin als Monotherapie ist entsprechend seines Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, besteht. Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) sowie

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Der Wirkstoff wurde am 26.03.2021 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Selinexor für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Auch bei dem Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ciltacabtagene Autoleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: - Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.
2. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie OCEAN erhielten Pomalidomid und Dexamethason. Wie vom pU dargestellt, stellen Pomalidomid-haltige Therapieregime, inklusive die vom pU in der Studie OCEAN verwendete Therapie aus Pomalidomid und Dexamethason, maßgebliche Therapieoptionen für das beschriebene Anwendungsgebiet dar. Dies geht unter anderem aus den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien hervor. Daneben begründet der pU den Stellenwert von Pomalidomid für das beschriebene Anwendungsgebiet durch das Vorlegen von Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag aus dem MYRIAM-Register. *<u>Position von AbbVie:</u>* Für die vom pU dargestellte Patientenpopulation, die dem Anwendungsgebiet entspricht, ist eine Umsetzung der ZVT, auch unter den Gesichtspunkten einer patientenindividuellen Therapie, aufgrund der	*Zur Relevanz der Studie OCEAN* In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oben angeführten Begründung gegeben. Die vorgelegten Daten sind aus Sicht von AbbVie im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst. Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1482, Melphalanflufenamid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A22-104, Version: 1.0, Stand: 23.12.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6109/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Melphalanflufenamid-D-868.pdf. [Zugriffsdatum: 06.01.2023].

2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Nexpovio, International non-proprietary name: selinexor, Procedure No. EMEA/H/C/005127/00 0, 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)) 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/885/#nutzenbewertung. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Carvykti, International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel, Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000, 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Abecma, International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel, Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000, 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Tecvayli, International non-proprietary name: teclistamab, Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000, 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, BLENREP, International non-proprietary name: belantamab mafodotin, Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000, 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Alnage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].

10. Mikhael J, Ismaila N, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(14):1228-63.

11. Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(3):309-22.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid/Peptaxi® Vorgangsnummer 2022-10-01-D-868
Stellungnahme von	*Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Melphalanflufenamid (Pepaxti®) ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens 3 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasominhibitor, 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 Patient:innen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen[1,2]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse einer Teilpopulation aus der randomisierten kontrollierten Studie OCEAN und die 1-armige Zulassungsstudie HORIZON (Melphalanflufenmid + Dexamethason) vor[3]. Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Melphalanflufenamid Stellung zu nehmen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 S. 17	**Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)** Das IQWiG gibt an: „Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie OCEAN sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens nicht umgesetzt wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ein einheitliches Therapieregime bestehend aus Pomalidomid + Dexamethason erhielten“[2]. Der G-BA legt in seiner Bewertung folgende zVt fest[2]: „eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: • Bortezomib Monotherapie • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason • Lenalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) • Melphalan	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Doxorubicin • Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) • Vincristin • Dexamethason • Prednisolon • Prednison • Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens“[2] Als zVT kommen laut § 6 Abs. 2 Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) solche Therapien in Frage, die eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet (§ 12 SGB V) darstellen. Vorzugsweise soll es eine Therapie sein, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 (1) SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Gemäß § 6, 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind bei der Bestimmung der zVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen[4]:	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patient:innen-relevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Idecabtagen vicleucel (Abecma®) ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben[5]. - Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren	Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen für

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben[6]. - Belantamab-Mafodotin (Blenrep®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die bereits **mindestens vier Therapien** erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten[7]. - Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) mit Beschlussfassung vom 04.03.2021 wurde für Belantamab-Mafodotin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Behandlung von Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, festgestellt[8].	den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Belantamab-Mafodotin als Monotherapie ist entsprechend seines Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, besteht. Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die deutsche S3-Leitlinie unterscheidet Empfehlungen zur Therapie des ersten bis dritten Rezidives und Empfehlungen bei mehr als drei Rezidiven (AWMF 2022; DGHO 2018). Generell sollte die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen von krankheits-, Patient:innen- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden[9]. Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin sind hier in der Liste zur Wahl der Rezidivtherapie (≥ 3. Rezidiv) aufgeführt. Aus Sicht von BMS stellen Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin deshalb gleichermaßen eine zweckmäßige Alternative zur Behandlung von Patient:innen im AWG des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren dar. Auf Basis der 4 Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT kann keiner der Wirkstoffe bevorzugt empfohlen werden. Somit kann nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet.	

Literaturverzeichnis

[1] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pepaxti, online abgerufen am 19.01.2023

[2] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6109/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Melphalanflufenamid-D-868.pdf, online abgerufen am 19.01.2023

[3] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6108/2022_09_30_Modul4A_Melphalanflufenamid.pdf, online abgerufen am 19.01.2023

[4] https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf, online abgerufen am 18.01.2023

[5] https://www.fachinfo.de/suche/fi/023472, online abgerufen am 19.01.2023

[6] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf, online abgerufen am 19.01.2023

[7] https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119, online abgerufen am 19.01.2023

[8]https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4049/2020-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf, online abgerufen am 18.01.2023

[9] https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, online abgerufen am 18.01.2023

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid / Pepaxti©
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG zieht die vom pharmazeutischen Unternehmer präsentierten Zulassungsstudien OCEAN (OP-103, Phase 3) und HORIZON (OP-106, Phase 2) nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertete die klinische Wirksamkeit von Melphalanflufenamid basierend auf den Daten der Studien OCEAN (OP-103) und HORIZON (OP-106) (EMA 2022). Auf dieser Grundlage wurde die Zulassung für Melphalanflufenamid erteilt. Laut AM-NutzenV ist die Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz in der Nutzenbewertung möglich (§ 5 Abs. 3 AM-NutzenV). Die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung steht daher konträr zur AM-NutzenV als auch der Zulassung. Bei der Studie OCEAN (OP-103) handelt es sich um eine offene randomisiert kontrollierte Phase 3-Studie, die Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason versus Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vergleicht. Somit liegen direkt vergleichende Daten zur definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Um eine Ableitung des Zusatznutzens für die Zielpopulation gemäß Fachinformation zu gewährleisten, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studienpopulation der OCEAN-Studie für das Dossier zugeschnitten und Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in Modul 4 präsentiert.	*Zur Relevanz der Studie OCEAN* In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst. Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da die Studien OCEAN (OP-103) und HORIZON (OP-106) die bestverfügbare Evidenz darstellen, sind diese für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.	in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet. *Zur Relevanz der Studie HORIZON* Da aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie HORIZON keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können, werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. <u>Fazit</u> Es liegen daher keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment Report. Pepaxti International non-proprietary name: melphalan flufenamide. Procedure No. EMA/H/C/005681/0000. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 19.01.2023.

5.5 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid/Pepaxti® Vorgangsnummer 2022-10-01-D-868
Stellungnahme von	*Janssen-Cilag GmbH* *Johnson & Johnson Platz 1* *41470 Neuss*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®) zu der am 02.01.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Pepaxti®) (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-868) Stellung. Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema: • Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.11	<u>Zitat IQWiG:</u> *„Eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation für Idecabtagen vicleucel mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten ergab eine Anzahl von 1200 bis 1300 Patientinnen und Patienten [10]. Demnach liegt die Spanne der GKV-Zielpopulation (1856 bis 2736 Patientinnen und Patienten) trotz eines enger gefassten Anwendungsgebiets oberhalb der bestmöglichen Schätzung aus dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucel. Von einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation ist folglich auszugehen.“* <u>Anmerkung:</u> Janssen merkt an, dass für den Vergleich mit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Idecabtagen vicleucel (Ide-cel) (1) die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bzw. der GKV-Zielpopulation mit aktuelleren Zahlen hinsichtlich der Gesamtbevölkerung Deutschlands, des Anteils der GKV-Versicherten und der allgemeinen Entwicklung der Patientenzahlen herangezogen werden sollte. Die Berechnungen sind im Folgenden dargestellt: **Prävalenz des Multiplen Myeloms** Zur Darstellung der Prävalenz wurde die 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 aus der ZfKD-Datenbank herangezogen. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmal erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2019 beläuft sich die Anzahl der Erkrankten auf 12.383 Männer und 9.529 Frauen, sodass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 21.912 beträgt (2).	Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Angaben ist insgesamt von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auszugehen. Dem liegt insbesondere zugrunde, dass in der Berechnung eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen, fehlt. Weiter trifft der pharmazeutische Unternehmer die implizite Annahme, dass die Erkrankung derjenigen Patientinnen und Patienten

Tabelle 4: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10-C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.482	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383
Frauen	9.575	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529
Gesamt	21.057	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 20.01.2023 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (2) ; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+ ; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019						

Prognose der 5-Jahres Prävalenz bis zum Jahr 2028

Zur Prognose der Prävalenz des Multiplen Myeloms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Zur Schätzung der zukünftigen Erkrankungen werden aus diesem Grunde die jährlichen Steigerungsraten der 5-Jahres-Prävalenz, basierend auf den Daten des RKI zu den Jahren 2014 bis 2019 ermittelt und zur Prognose herangezogen.

Für die Änderung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Steigerungsrate von 0,80 % herangezogen (Tabelle 5). Verglichen mit der im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779) ermittelten jährlichen Steigerungsrate der 10-Jahres-Prävalenz von 2,40 % ist weiterhin eine geringe Zunahme der Prävalenz festzustellen (3).

Tabelle 5: Fortgeschriebene Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Steigerung	**Prävalenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben**									
0,80 %	21.912	22.087	22.264	22.442	22.622	22.803	22.985	23.169	23.354	23.541
Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2014-2019)										

refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, welche jeweils mindestens eine Verschreibung dieser Substanzklassen erhalten haben. Dadurch ergibt sich ebenfalls eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.

Dem Beschluss wird vor diesem Hintergrund die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens drei Therapielinien (Idecabtagen vicleucel (16. Juni 2022)) zugrunde gelegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die entsprechenden Angaben auf eine geringfügig abweichende Indikation beziehen. Die jeweiligen Anwendungsgebiete unterscheiden sich hinsichtlich der bei Melphalanflufenamid vorliegenden erforderlichen Refraktärität der Erkrankung gegenüber bestimmten Wirkstoffklassen und weiteren Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT ohne Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation. Trotz des entsprechend enger gefassten Anwendungsgebiets von Melphalanflufenamid liegen die vom

	$= \sqrt[5]{\frac{Prävalenz\ 2019}{Prävalenz\ 2014}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{21.912}{21.057}} - 1 = 1{,}0080 - 1 = \mathbf{0{,}80}\ \%$ Prognose Prävalenz (auf Basis des Jahres 2019): $= Prävalenz\ 2019 \times 1{,}0080^{n}$ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 20.01.2023 (2) – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+ ; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019 – eigene Berechnung **Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2023** Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2023 wird die ermittelte Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 0,80 % (Tabelle 5) auf die bereits durch den G-BA Beschluss zugrunde liegende Patientenzahl aus dem Nutzenbewertungsverfahren (D-779) zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel in dem entsprechenden Anwendungsgebiet angewandt. Mit Anwendung der Steigerungsrate auf die vom G-BA im Jahr 2022 festgelegte Anzahl von ca. 1.200 bis 1.300 GKV-Patienten (1) ergibt sich für das Jahr 2023 folgende Spanne für die Anzahl an Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet: 1.200 × 1,0080 = **1.210** 1.300 × 1,0080 = **1.310** Insgesamt umfasst die GKV-Zielpopulation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet damit ca. 1.210 bis 1.310 Patienten. Im Mittel beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation somit ca. 1.260 Patienten. **Bestimmung der Zielpopulation 2023** Abschließend muss die im vorausgegangenen Schritt erhaltene GKV-Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland hochgerechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84,3 Millionen (Stand 21.12.2022) (4) und	pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Zahlen oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss zu Idecabtagen vicleucel. Somit werden Letztere als bessere Schätzung angenommen und dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Bezüglich dieser zugrunde gelegten Zahlen wird angemerkt, dass sie im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein Wert im Bereich einer maximalen Größenordnung anzusehen sind.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>74,3 Millionen Versicherten in der GKV im Dezember 2022 (5) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,1 % (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2022

<table>
<tr><th colspan="2">- 2022</th></tr>
<tr><td>Gesamtbevölkerung Deutschlands [a]</td><td>- 84.270.625</td></tr>
<tr><td>GKV-Versicherte insgesamt [b]</td><td>- 74.271.046</td></tr>
<tr><td>Anteil GKV-Versicherter %</td><td>- 88,1%</td></tr>
<tr><td colspan="2">a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (4)
b: basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (5)
Abkürzungen GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</td></tr>
</table>
Basierend auf einer GKV-Zielpopulation von ca. 1.210 bis 1.310 Patienten resultiert damit eine Zielpopulation in Höhe von ca. 1.373 bis 1.487 Patienten.

Fazit

Insgesamt ergibt sich auch unter Berücksichtigung der auf 2023 hochgerechneten Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Ide-cel eine niedrigere Patientenzahl als im Verfahren zu Melphalanflufenamid vom Hersteller vorgelegt wurde (1.856 bis 2.736 Patientinnen und Patienten) (6). Es ist daher von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusätzlich ist anzumerken, dass die Berechnung der Patientenzahlen im Verfahren zu Ide-cel berücksichtigt hat, dass das Anwendungsgebiet Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten hatten, umfasst. Somit ist auch vor dem Hintergrund des enger gefassten Anwendungsgebiets von Melphalanflufenamid von einer Überschätzung auszugehen.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Vom 16. Juni 2022*. 2022 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2014-2019*. 2022 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Idecabtagen vicleucel (Abecma®). Modul 3 A. Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben*. 2021 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5387/2021_12_28_Modul3A_Idecabtagen_vicleucel.pdf.

4. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 21.12.2022*. 2022 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584.

5. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar bis Dezember 2022*. 2023 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.

6. Oncopeptides AB. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Melphalanflufenamid (Pepaxti®). Modul 3 A. Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38Antikörper 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 drei Jahre betragen. Stand 30.09.2022*. 2022 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6107/2022_09_30_Modul3A_Melphalanflufenamid.pdf.

5.6 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23.01.2022
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.01.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Melphalanflufenamid (Handelsname: Pepaxti), Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapie, in Kombination mit Dexamethason. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung Zu in dem in der OCEAN Studie angegebenem primären Endpunkt des progressionsfreien Überleben (PFS) wurde keine Stellung vom IQWIG eingenommen. Vor dem Hintergrund einer bislang nicht erreichten Heilung des Multiplen Myeloms ist das Auftreten eines Progresses unvermeidlich. Zudem verkürzen sich die Remissionszeiten mit zunehmender Therapielinie. ([1]RKI, 2012;[2]Kurtin, et al., 2013) Folglich stellt die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein wesentliches	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieziel im Bereich des Multiplen Myeloms dar ([3]onkopedia, et al., 2018). So bedeutet der Eintritt des Progresses für den Patienten ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung mit einer nun zusätzlich limitierten Auswahl an Therapieoptionen sowie reduzierten Erfolgsaussichten auf eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit einem Progress einher geht damit eine hohe psychische Belastung für den Patienten ([4]Hulin, et al., 2017). Diese direkte Patientenrelevanz im Behandlungsalltag wird in der S3-Leitlinie durch die Empfehlung der Durchführung eines psychoonkologischen Screenings u. a. im Falle eines Krankheitsfortschritts gewürdigt ([5]Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Das IQWiG sieht die Patientenrelevanz von PFS vor allem aus dem Grund als nicht gegeben an, da der Progress ausschließlich mittels laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren und nicht symptombezogen festgestellt wurde. Dem entgegengesetzt ist es jedoch von allen Leitlinien anerkannter Standard den Progress mittels laborchemischer Untersuchungen festzustellen ([3]onkopedia, et al., 2018;[5]Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;[6]ESMO, 2017). **Vorgeschlagene Änderung:** Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf ***PFS*** ebenfalls für die Nutzenbewertung	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anerkannt und als unterstützende Evidenz berücksichtigt und miteinbezogen werden.	
I. Bei einem noch ausstehenden finalen Datenschnitt der OCEAN Studie hat das IQWiG aufgrund der fehlerhaft umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen, dass die OCEAN Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG unterstützt jedoch das Handlungsvorgehen des pU in der einheitlichen Gabe von Pomalidomid + Dexamethason. Wie aus der Nutzenbewertung des IQWIG dargestellt, gibt es mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wahl des pU in der OCEAN Studie Pomalidomid + Dexamethason zu verwenden spiegelt die Versorgungsrealität wider. Dieses zeigt sich sowohl in den nationalen als auch in internationalen Leitlinienempfehlungen ([6]ESMO, 2017). Ab der vierten Therapielinie erhalten ca. 30 % bis 40 % der Patienten in Frankreich, Deutschland, Italien und UK Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer Zwei- oder Dreifachkombination ([7]Goldschmitt, et al., 2019). Außerdem ist die Patientenindividuelle Therapie in der höchsten Evidenzstufe (doppelblinde RCT) schwer umzusetzen. Zudem ist die Definition der patientenindividuellen Therapie für die jeweiligen ZVTs unspezifisch, so dass in jedem Studiensetting ganz individuell zuvor in der Planung vor eine Reihe von offenen Fragen und Entscheidungen gestellt wird ([8]Ecker & Ecker, 2016). **Vorgeschlagene Änderungen:**	*Zur Relevanz der Studie OCEAN* In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesem Hintergrund und der angeführten Argumente des pU sollten Pomalidomid und Dexamethason ohne Patientenindividuelle Anpassung als studienspezifische ZVT akzeptiert werden.	Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet. *Zur Relevanz der Studie HORIZON* Da aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie HORIZON keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können, werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. <u>Fazit</u> Es liegen daher keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2012 19.01.2023. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.

2. Kurtin SE; Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2013; 4(5): 307.

3. onkopedia; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (DGHO); Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (OeGHO). onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2018 11.01.2023. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html.

4. Hulin C; Hansen T; Heron L; Pughe R; Streetly M; Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leukemia Research. 2017; 59: 75-84.

5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022 13.01.2023. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/.

6. ESMO, European Society of Medical Oncology. Updated ESMO Clinical Practice Guidelines 2017 22.01.2023. Available from: https://multiplemyelomahub.com/medical-information/updated-esmo-clinical-practice-guidelines.

7. Goldschmitt H; Cook G; Moreau P; Chen C; Davis C; European Hematology Association, EHA. Use of Pomalidomide-based Regimens in relapsed/refractory Multiple Myeloma in four European Countries - Findings from Preamble 2019 22.01.2023. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/267022/philippe.moreau.use.of.pomalidomide-based.regimens.in.relapsed.refractory.html.

8. Ecker & Ecker. Patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie 2016 22.01.2023. Available from: https://www.ecker-ecker.de/pdf/20160315-PiT-zVT-DGGOe.pdf.

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid (Pepaxti)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Melphalanflufenamid (Pepaxti) von Oncopeptides AB veröffentlicht. Melphalanflufenamid ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patient: innenindividuelle Therapie unter Auswahl von mehreren Mono- oder Kombinationstherapien fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit einem Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason seien nicht verwertbar, da die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme DGHO, DSMM, GMMG

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid (Pepaxti®)
Stellungnahme von	*DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* *DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom* *GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

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

<table>
<tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">G-BA</th></tr>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr>
<tr><td>-</td><td>Patienten-individuelle Therapie</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

Unsere Anmerkungen sind:

- Melphalanflufenamid gehört zu den Peptid-Wirkstoff-Konjugaten und ist eine Weiterentwicklung von Melphalan.

</td><td>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• 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	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 medizinischer 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 rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom***	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	ORR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5]
OCEAN [7], Dossier	nach 2-4 Therapielinien, einschl. 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 – Ansprechrate, 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; [6] **Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [8] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [9] n. s. - nicht signifikant;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	*Zur Relevanz der Studie OCEAN* *In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt.* *Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten*

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst. *Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet.*
	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	Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie OCEAN vorgelegt. Ergänzend hat der

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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-Antkörper waren. Primäres Studienziel von HORIZON war die Remissionsrate.	pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie HORIZON vorgelegt. *Zur Relevanz der Studie OCEAN* Es wird auf die obenstehende Kommentierung zu Punkt 4.1 verwiesen. *Zur Relevanz der Studie HORIZON* *Da aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie HORIZON keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können, werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.* *<u>Fazit</u>* *Es liegen daher keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von*

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.
	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 Behandlungsarmen. 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].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	*Zur Relevanz der Studie OCEAN* *In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt.* *Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der*

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst. *Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet.*
	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.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt. Als Komparatoren für eine patientenindividuelle Therapie wurden verschiedene Kombinations- und Monotherapien bestimmt. Hierbei ist eine Auswahl

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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: <u>Zulassung</u> Die aktuelle Zulassung weicht substanziell 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 Stammzelltranplantation generell mind. 3 Jahr zurückliegt. Hintergrund dieser Einschränkung ist die signifikant kürzere Überlebenszeit unter Melphalanflufenamid nach autologer Stammzelltransplantation.	an Therapieoptionen, die für das Multiple Myelom zugelassenen sind, als auch Best-Supportive-Care umfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN von 22 Patient:innen vor, einer offenen, kontrollierten Phase III-Studie, in der Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (Md) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) verglichen wird. Ergänzend legt er die Ergebnisse einer Teilpopulation der einarmigen, offenen Phase II-Studie HORIZON vor. In der Studie OCEAN erhielten alle Patient:innen im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Endpunkte</u> 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. <u>Nebenwirkungen</u> 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.	Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pd für einen Teil der Patient:innen infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation weder Vor- noch Nachteile für Md zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe von lediglich 22 Patient:innen von insgesamt 495 auf. Die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN sind für den Nachweis eines Zusatznutzens von Md im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms werden die Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Da somit keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

Literaturverzeichnis

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/ll/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
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
5. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al.: KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 11:116, 2021. DOI: 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
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
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

5.9 Stellungnahme Takeda GmbH

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Melphalanflufenamid/Pepaxti®
Stellungnahme von	*Takeda GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2023 die Nutzenbewertung zu Melphalanflufenamid (Pepaxti®) für das folgende Anwendungsgebiet veröffentlicht (1) Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens 3 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem ProteasomInhibitor, 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von (1): - Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)	Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. […] Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: - Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin - Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.	- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von Takeda ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar. Neben den genannten Therapien stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung, darunter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (2), Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (3), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (4) sowie Idecabtagen vicleucel (5). Diese sollten in der vorliegenden Indikation ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht gezogen werden.	- Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin - Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Ursprünglich war von den von der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie eingeschlossenen Therapieoptionen die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ nicht umfasst. Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging zudem hervor, dass in der vorliegenden Therapiesituation im klinischen Alltag häufig die Erweiterung der Kombinationstherapie Pomalidomid + Dexamethason um einen weiteren Kombinationspartner im Sinne einer Triplett-Therapie vorgenommen wird. Hierbei können laut klinischen Experten zur Erweiterung insbesondere monoklonale Antikörper zum Einsatz kommen. Mit Beschluss des G-BA vom 3. Februar 2022 wurde für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Patientengruppe der Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien und Progression unter der letzten Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten wird „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie ergänzt. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1482. Melphalanflufenamid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-104; Version 1.0; Stand: 23.12.2022. 2022.

2. Amgen. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2022. 2022.

3. Janssen. Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2022. 2022.

4. Sanofi. Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022. 2022.

5. Bristol Myers S. Fachinformation ABECMA® 260 – 500 × 106 Zellen Infusionsdispersion. Stand: Juni 2022. 2022.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Melphalanflufenamid

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Februar 2023

von 10.00 Uhr bis 10.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB:**

Frau Heigis

Herr Dr. Singer

Frau Sager

Frau Dr. Baigger

Frau Zweyrohn Dolmetscherin

Herr Bentuerk Dolmetscher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Rittich

Frau Kasper

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Glogger

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma**: Janssen-Cilag GmbH**

Frau Keuchel

Frau Heck

Angemeldete Teilnehmende der Firma**: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Zader

Frau Adad

Angemeldete Teilnehmende der Firma**: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Granold

Angemeldete Teilnehmende der **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Dr. Salwender

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder einen relativ sportlichen Anhörungsmontag. Wir beginnen mit Melphalanflufenamid, Markteinführung, § 35 a, zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens drei Therapielinien in Kombination mit Dexamethason. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Oncopeptides AB, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland, Amgen, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag und verfristet Takeda, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die GMMG in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Vom pharmazeutischen Unternehmer Oncopeptides müssten anwesend sein: Frau Heigis, Herr Dr. Singer, Frau Sager und Frau Dr. Baigger, von der German-Speaking Myeloma Multicenter Group Frau Professor Dr. Weisel, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Wörmann und Herr Dr. Salwender, von AbbVie Herr Rittich – Fragezeichen – und Frau Kasper, von Bristol-Myers Squibb Frau Glogger und Frau MacDonald, von Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, von Janssen-Cilag Frau Keuchel und Frau Heck, von GlaxoSmithKline Frau Zader und Frau Adad, von Takeda Herr Dr. Granold und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit, zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen. Danach werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Sager (Oncopeptides): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Sager, Sie haben das Wort.

Frau Sager (Oncopeptides): Danke. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit zu einleitenden Worten. Ich möchte einen Satz zum Unternehmen sagen und Ihnen dann das Team von Oncopeptides vorstellen. Oncopeptides ist ein kleines schwedisches Biotech-Unternehmen, das sich der Erforschung zielgerichteter Therapien im Bereich der malignen hämatologischen Erkrankungen verschrieben hat.

Nun zum Team: Da ist zum einen Sofia Heigis, unsere Geschäftsführerin Deutschland. Frau Heigis spricht Schwedisch, Englisch und Deutsch und wird heute von einem Dolmetscher unterstützt. Für die medizinischen Inhalte des Dossiers ist Herr Dr. Heiko Singer, Head Medical Affairs, verantwortlich, und Frau Dr. Anja Baigger unterstützt uns bei allen Fragen zum Dossier. Mein Name ist, wie gesagt, Ulrike Sager, ich leite bei Oncopeptides den Bereich Market Access für Deutschland und Österreich.

Wir sprechen heute über Melphalanflufenamid, kurz: Melflufen. Melflufen in Kombination mit Dexamethason wird bei Patienten mit multiplem Myelom in einer schwierigen fortgeschrittenen Behandlungssituation eingesetzt. Wie sieht diese Situation konkret aus? Die Patienten haben mindestens drei Therapielinien erhalten. Viele von ihnen wurden im Vorfeld stammzelltransplantiert. Bei den in den vorderen Linien gewählten Therapieschemata handelt es sich um Zweifach- bzw. Dreifachkombinationen von Medikamenten verschiedener zur

Behandlung des multiplen Myeloms wichtiger Substanzklassen. Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen und dem Einsatz verschiedenster Wirkstoffklassen in frühen Therapielinien sowie im Krankheitsverlauf ist das multiple Myelom derzeit noch unheilbar. Die Patienten erleiden meist mehrere Rezidive, und das Myelom wird aufgrund von Resistenzbildung gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen refraktär.

Dies äußert sich in einer sich mit jeder Therapielinie verkürzenden Remissionsdauer. Die Patienten in der Zielpopulation von Melflufen sind bereits gegenüber den drei wichtigsten Wirkstoffklassen refraktär. Dazu kommt, dass das multiple Myelom eine Erkrankung ist, die im höheren Lebensalter auftritt. Die Patienten befinden sich meist in der sechsten bis achten Lebensdekade, sind oft multimorbide und weisen eine hohe Krankheitslast auf. In dieser Situation ist es wichtig, patientenindividuell eine Therapie auszuwählen, die trotz dieser Einschränkungen noch wirksam ist, einen neuen Wirkmechanismus hat, einen Substanzklassewechsel ermöglicht und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten erhält.

Melflufen ist das erste beim multiplen Myelom zugelassene Medikament aus der Klasse der Peptidwirkstoffkonjugate. Der Therapieeffekt von Melflufen beruht auf einem spezifischen Wirkmechanismus, der sich die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidaseexpression zunutze macht, um in diesen Zellen zytotoxische Substanzen anzureichern. Diese Substanzen führen dann zum kontrollierten Zelltod, also zur Apoptose. Durch den neuartigen Wirkmechanismus werden zudem einige Nebenwirkungen der klassischen alkylierenden Substanzen, zum Beispiel Schleimhautentzündung, Infektanfälligkeit und Alopezie vermieden. Die Lebensqualität der Patienten kann aufrechterhalten werden.

Die Zulassung von Melflufen gründet sich auf zwei Studien. Dies sind zum einen die pivotale Phase-II-Studie HORIZON und die supportive Phase-III-Studie OCEAN. Beide Studien haben wir im Nutzendossier dargestellt. Die Durchführung von randomisierten Studien mit einem derart heterogenen Patientenkollektiv in einer seltenen Erkrankung ist herausfordernd, was sich auch in der geringen Anzahl von aktiv kontrollierten Studien im Anwendungsgebiet widerspiegelt. Oncopeptides hat mit OCEAN eine randomisierte aktiv kontrollierte Phase-III-Studie durchgeführt, die mit Pomalidomid im direkten Head-to-Head-Vergleich eine Substanz mit bewiesener Wirksamkeit in dieser Therapiesituation genutzt hat.

Das Patientenkollektiv befand sich bei Einschluss in die Studie in der zweiten bis vierten Therapielinie. Für die Studienpopulation ohne oder mit einer erfolgreichen Stammzelltransplantation in einer früheren Therapielinie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für den primären Studienendpunkt progressionsfreies Überleben und ein Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden. Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ist für den Patienten in dieser Therapiesituation von großer Bedeutung. Die vorhandenen Resistenzen können überwunden und der Tumor wieder unter Kontrolle gebracht werden. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend hämatologischer Natur und sind daher für den Patienten nicht direkt spürbar, was sich auch in der über den Behandlungsverlauf hinweg stabilen Lebensqualität der Patienten geäußert hat.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Diese wurde mit Pomalidomid als Teil der patientenindividuellen Therapie in der OCEAN-Studie umgesetzt. In den Jahren 2017 bis 2021 lag der Anteil Pomalidomid-basierter Therapieschemata in der vierten Therapielinie laut des MYRIAM-Registers bei ungefähr 35 Prozent und in der fünften Therapielinie bei ungefähr 44 Prozent. Dies stellt unter Berücksichtigung der Vielzahl an therapeutischen Optionen im Indikationsgebiet einen signifikanten Anteil der Versorgung dar.

Ein aus unserer Sicht weiterer wichtiger Punkt sind die Wirkstoffe und deren Kombinationen der patientenindividuellen Therapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird aktuell als patientenindividuell definiert. Dem stimmen wir zu, jedoch sind explizit die innovativen Therapieregime wie Idecabtagene Vicleucel und Belantamab Mafodotin zu berücksichtigen. Das multiple Myelom ist in diesem Stadium eine sehr heterogene Erkrankung. Darum ist jedes

Medikament in dieser Indikation, das einen neuen Wirkmechanismus besetzt, für die Patienten von hoher Relevanz und unverzichtbar.

Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die Stellungnahme der DGHO zur schriftlichen Beteiligung der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT verweisen. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in der im Februar 2022 aktualisierten S3-Leitlinie der AWMF wider.

Ein kurzes Wort noch zur Größe der Patientenpopulation. Die Ableitung der Größe der Patientenpopulation aus Daten der Routineversorgung der gesetzlichen Krankenversicherung erscheint uns der beste Weg, die Versorgungsrealität in Deutschland abzubilden. Die Teilnahme an Tumorregistern ist in Deutschland freiwillig, und trotz einer hohen Beteiligung kann man hier davon ausgehen, dass die Abdeckung in Deutschland nicht flächendeckend bei 100 Prozent liegt.

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Perspektive sagen, dass mit Melflufen ein Medikament mit einem neuen Wirkmechanismus vorliegt, dessen Effektivität in einer aktiv kontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen wurde. Damit bietet Melflufen den Patienten eine neue Behandlungsalternative, die in der Lage ist, vorhandene Resistenzen zu überwinden, den Tumor zu kontrollieren und gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten. In dieser spezifischen Therapiesituation ist die Wahl einer patientenindividuellen Therapie unter Einschluss innovativer Therapiemöglichkeiten nach Maßgabe des behandelnden Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese sehen wir mit der Wahl von Pomalidomid und Dexamethason als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie adäquat umgesetzt.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise zum Stellenwert von Melflufen darzulegen. Damit freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Sager, für diese Einschätzung. Ich möchte mit einer Frage zur Umsetzung der zVT an die Fachexperten beginnen. Wir haben es von Ihnen gehört, wir hatten eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, und in der OCEAN-Studie wird allein mit Pomalidomid plus Dexamethason verglichen. Deshalb die Frage: Sie haben auf 35 oder 44 Prozent Anteil Pomalidomid-basierter Therapieregime in der vierten, fünften Linie verwiesen. Deshalb Frage an die klinischen Experten: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu den vielen anderen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein? Ist das eine ansatzweise adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, oder hätte man sich noch den einen oder anderen Komparator vorstellen können? – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Grundsätzlich ist Pomalidomid/Dexamethason eine der wichtigsten Basistherapien in der fortgeschrittenen Myelomerkrankung. Allerdings tendiert man dazu – das geben auch die ESMO-Leitlinien wieder – Pomalidomid/Dexamethason zu erweitern und oft im Sinne eines Tripletts einzusetzen. Hier nehmen wir im klinischen Alltag Tripletts mit monoklonalen Antikörpern oder ergänzen in der nichtzugelassenen Situation zum Beispiel mit Cyclophosphamid, sodass hier vor allen Dingen dieser Backbone Pomalidomid eine ganz große Rolle spielt, aber meist erweitert wird. Vergleichbar wichtig sind in der refraktären Therapiesituation in der Breite gesehen sicherlich noch die Carfilzomib-basierten Regime und die Anti-BCMA-Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der kritische Punkt – und das macht alle Studien schwierig – ist, dass sich die gesamte Erst- und Zweitlinientherapie geändert hat. Das haben wir hier intensiv diskutiert, zum Beispiel, dass Anti-CD38-Antikörper eingesetzt werden. Wenn ein Patient kommt, der das vorher noch nicht gesehen hat, weil er so lange eine Remission hatte und dann in der Drittlinientherapie infrage kommt, würden wir zum Beispiel auch Anti-CD38-Antikörper einsetzen, wenn vorher noch nicht behandelt wurde. Ich glaube, vorsichtig

ausgedrückt, infrage kommt Pomalidomid mit dem etwas niedriger dosierten Dexamethason. Wenn Ihre Frage juristisch zu beantworten wäre, würden wir sagen: Ja, infrage kommt es – mit allen Einschränkungen, die Frau Weisel aufgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Guten Morgen! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die ebenfalls den Komparator betrifft. Sie haben im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens eine auf die Zielpopulation mit den Patienten aus der Studie OCEAN zugeschnittene Teilpopulation präsentiert. Da wurde das einheitliche Therapieregime bestehend aus Pomalidomid und Dexamethason eingesetzt. Wie wurde sichergestellt, dass dieses Therapieregime Pomalidomid und Dexamethason hier die am besten geeignete Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Ausprägung und Dauer des Ansprechens war? Sie sind in der Stellungnahme auf die Relevanz im deutschen Versorgungskontext eingegangen, aber vielleicht können Sie noch ausführen, inwiefern das im Hinblick auf die Patientencharakteristika in der Studie die geeignete Therapieoption war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Singer, bitte.

Herr Dr. Singer (Oncopeptides): Zu Ihrer Frage, wie das sichergestellt wurde: zum einen durch unser Studienprotokoll. Hier waren die Ein- und Ausschlusskriterien so gewählt, dass die Patienten für Pomalidomid geeignet sein mussten. Zum anderen obliegt es in den Studien selbstverständlich immer der Maßgabe des Studienarztes, die Patienten, die er in die Studie einschließt, so auszuwählen, dass sie sowohl für den Verumarm Melphalanflufenamid und Dexamethason als auch für den Komparatorarm Pomalidomid und Dexamethason geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Singer. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe dazu eine konkrete Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich konnte aus der Antwort nicht herausfinden, wie viele der Patienten in der letzten Therapielinie gegenüber zum Beispiel Elotuzumab, Carfilzomib oder Isatuximab refraktär waren. Das wären die Kombinationen, die gegebenenfalls als Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason infrage kämen. Ich konnte nur etwas zu einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid finden, aber leider nicht gegenüber den anderen gerade genannten Wirkstoffen. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu noch ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Singer, bitte. Herr Wörmann hat sich auch dazu gemeldet.

Herr Dr. Singer (Oncopeptides): Die exakten Zahlen kann ich Ihnen leider nicht liefern. Ich schaue die Kollegen an, ob wir die zeitnah nachliefern können. Es war keine Einschlussbedingung für diese Patienten, dass sie refraktär auf diese Medikamente waren. Allerdings war ein Großteil der Patienten auf die Wirkstoffklassen zumindest der Proteaseinhibitoren und IMiDe refraktär. Die Patienten mussten refraktär auf Lenalidomid sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Erinnerung: Die Frage ist extrem relevant, weil das genau das ist, was wir klinisch im Rahmen von Leitlinien diskutieren. Trotzdem: Die Studie begann im Juni 2017. Da hatten wir Elotuzumab nicht in der Versorgung, sodass wir das nicht

einwerfen können. Richtig ist, das zu berücksichtigen. Das tun wir heute auch. Aber das nachträglich einzupflegen, ist, glaube ich, für uns schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Ich hätte noch eine weitere Frage an die klinischen Stellungnehmer, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte. Danach kommt Frau Müller.

Frau Dr. Ludwig: Die FDA hat die Zulassung stark verändert, und wir haben gegenüber dem ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet nur eine sehr stark eingeschränkte Zulassung bekommen. Ich wüsste gern, wie die klinischen Stellungnehmer diesen neuen Wirkstoff gegenüber anderen zugelassenen Wirkstoffen beurteilen, zum Beispiel Idecabtagene vicleucel in der gleichen Therapielinie, und ob es gegebenenfalls eine Alternative zu klassischen Chemotherapien ist, die in späteren Therapielinien eine Rolle spielen, und ob es dazu irgendwelche Daten gibt. Kennen Sie dazu Daten gegenüber klassischen Chemotherapien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. Wer möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Wörmann und danach Frau Weisel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt ist genau richtig. Eigentlich haben wir hier eine Substanz, die 60 Jahre alt ist. Sie ist, glaube ich, 1958 zum ersten Mal beschrieben worden. Es ist eine schwierige Substanz. Unser Hauptproblem hatten wir 2015/2016, weil es weltweit nur noch einen einzigen Hersteller für Melphalan gab. Ein Problem ist auch, dass Melphalan letztlich aus Stickstoff-Lost, also chemischen Kampfstoffen, kommt und es deshalb schwierige Herstellungsbedingungen gibt. Insofern sind wir sehr zufrieden, wenn es mehr als einen Anbieter für ein Melphalan-ähnliches Präparat gibt, weil uns das auf eine etwas breitere Basis stellt. Hätte es 2015/2016 mehr als einen Hersteller gegeben, hätten wir damals das Problem mit den Stammzelltransplantationen nicht gehabt.

Das Problem, das wir jetzt haben, ist genau das, was Sie sagen. Jetzt – wir haben es unter uns diskutiert – ist das eigentlich für die große Mehrzahl der Expertinnen und Experten eine Art Reserve-Chemotherapiemedikament. Wir haben auch diskutiert, ob es nicht sogar richtig gewesen wäre, eine Studie Melflufen gegen Melphalan zu machen, um das zu vergleichen. Sie liegt bisher nicht vor. Ich sage das deshalb so vorsichtig, weil es bei uns eher kritische Stimmen gibt. Deshalb haben wir Frau Weisel eingeladen, und dann gibt es den Dr. Salwender, der mit Melflufen sehr positive Erfahrungen hat. Deshalb haben wir ihn auch eingeladen. Wenn sie jeweils zwei Sätze sagen dürften, hätten wir, glaube ich, das gesamte Spektrum der möglichen Antworten abgedeckt. Wäre das okay?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch. Frau Weisel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Frau Ludwig, ich versuche, Ihre Frage kurz zu beantworten. Wir blicken beim Myelom in der Rezidivsituation sicherlich auf die Immuntherapeutika der neuen Generation, und da sind der Prototyp die CAR-T-Zelltherapien mit im Moment einer verfügbaren CAR-T-Zelle, aber auch die bispezifischen Antikörper. Das sind neue Wirkprinzipien, die aufgrund ihrer Effektivität für die Patienten zum frühestmöglichen Zeitpunkt anzustreben sind, die in ganz anderen Niveaus der Effektivität agieren und bei denen wir sehen, dass sich die Studienlandschaft dahin bewegt, dass man sie jetzt in der ersten Therapielinie prüft. Das heißt, das ist für den behandelnden Arzt ein Thema neue Generation Immuntherapien, die man versucht, zum frühestmöglichen Zeitpunkt beim Patienten in der richtigen Sequenz einzusetzen.

Wie Herr Wörmann sagte, haben wir auch andere Therapien, die wir brauchen. Nicht jeder Patient eignet sich für die neue Generation Immuntherapien. Wir wissen, dass wir auch weiterhin einfach anzuwendende Therapien mit einer gewissen Effektivität brauchen, auch in der Breite anwendbare Therapien, die wir aber momentan etwas anders in der Priorisierung

einkategorisieren, wie wir sie den Patienten anbieten und durchdenken. Natürlich hat man, wie Herr Wörmann sagte, versucht, innerlich etwas zu extrapolieren, wie die Ergebnisse wären, wenn man das eine oder andere gegengeprüft hätte. Aber das bleibt Spekulation. Da unsere Patienten letztlich mit dem Myelom jetzt eine lange Überlebensperspektive haben, stellt sich irgendwann immer die Frage, ob wir noch eine innovative Möglichkeit haben, den Patienten bei Lebensqualität noch eine gewisse Zeit der Remission anzubieten. – Ich hoffe, das konnte es für Sie etwas einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Dr. Salwender, bitte.

Herr Dr. Salwender (DGHO): Ich behandele Patienten seit 30 Jahren mit dem Melphalan und habe die Entwicklung mitbekommen, die genannt wurde. Melphalan wurde in den 60er Jahren als erste wirksame Substanz beim multiplen Myelom etabliert. Bis in die 2000er Jahre hinein war die wesentliche Entwicklung bei der Behandlung des Myeloms, die Dosis des Melphalans zu steigern. Bis heute ist die nahezu alternativlose A1-Empfehlung für jüngere Patienten Hochdosismelphalan, und bei älteren Patienten ist eine von mehreren A1-Empfehlungen auch Melphalan.

Warum konnte man es in der Dosis steigern? – Weil es bis auf die Hämatotoxizität, die durch die autologe Stammzelltransplantation weitestgehend beseitigt wird, wenig andere schwerwiegende Komplikationen hat. Es hat Mukositis, Alopezie und solche Dinge, aber bei den schwerwiegenden Organen wie Herz, Lunge, Leber macht es so gut wie nichts an Nebenwirkungen. Das ist ein Schwerpunkt, weshalb es in der Wirksamkeit geringer ist als die CAR-T-Zellen, die Sie beschrieben haben. Aber von der Verträglichkeit und der einfachen Anwendung ist es ein wunderbares Medikament, gerade in späten Therapielinien, gerade bei älteren Patienten. Wir haben, wie vorhin beschrieben wurde, Patienten in den 70er und 80er Jahren, und für die ist eine Substanz, die im Wesentlichen Hämatotoxizität hat, mit der wir Hämatologen gut umgehen können, eine super Sache.

Noch als Ergänzung: Es ist heute nicht mehr so, dass man sich eine Drittlinie aussuchen muss, sondern wir haben Dritt-, Viert-, Fünft- und Sechslinientherapien, und es ist auf jeden Fall eine wichtige Ergänzung aufgrund der geringen sonstigen Nebenwirkungen außer der Hämatotoxizität. Das ist, glaube ich, das Wichtigste. Der Witz von Melflufen ist über das hinaus, was Herr Wörmann sagte, dass es das Melphalan verfügbar macht. Es ist auch der Vorteil, dass es sich in den Plasmazellen anreichert und im Prinzip einen ähnlichen Wirkmechanismus hat wie hochdosiertes Melphalan. Hochdosiertes Melphalan ist aber toxisch für alle Körperzellen, und hier ist der Sinn, dass es in den bösartigen Plasmazellen angereichert wird und die anderen Substanzen, gerade die hämatotoxischen oder die hämatopoetischen Zellen weniger beeinträchtigt werden. Das ist, glaube ich, in der Summe das Wichtige, warum das eine ergänzende Substanz in der Sequenz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Salwender. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich komme noch einmal auf den Komparator in der OCEAN-Studie zurück, dieser zugeschnittenen Teilpopulation, die sehr klein ist. Patientenindividuelle Therapie heißt bei uns, dass es Kriterien gibt, warum man das eine oder andere einsetzt. Das heißt, es deckt nicht das gesamte Spektrum ab. Es gibt einen bunten Strauß an Therapien. Wir haben Monotherapien, darunter diese Stickstoff-Lost-Derivate, die Herr Wörmann eben angesprochen hat, Melphalan, übrigens auch Carmustin. Wir haben Zweifach- und Dreifachkombinationen.

Ich habe eben bei dem, was Sie, Frau Professor Weisel gesagt haben, zwischen den Zeilen herausgehört, dass Sie doch wenn möglich eine gewisse Präferenz für die Dreifachkombinationen hätten. Herr Wörmann hätte dagegen gern einen Vergleich gegen das

klassische Melphalan gesehen, was eine Einfachtherapie ist. Dazu haben wir auch etwas gehört. Jetzt ist meine Frage: Wir müssen überlegen, ob die zVT so stimmt und ob es möglich ist, für diese Patienten, die untersucht wurden, die im Komparatorarm mit Pomalidomid und Dexamethason behandelt wurden, diese Teilpopulation heranzuziehen, auch wenn sie so klein ist, dass sich da eigentlich nichts zeigt. Ich sage es einmal etwas salopp.

Ich würde gern wissen: Der pU hat auf die Frage von Frau Pitura gesagt, sie sind bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien Pomalidomid-geeignet. Wozu ich aber noch relativ wenig gehört habe, ist, ob die Patienten für eine Zweifachkombination geeignet sind und welche Kriterien es da gibt. Wann geben Sie eine Monokombi – dazu haben wir eben auch etwas gehört –, wann die Zweifach- und wann die Dreifachkombi? Das geht an die Kliniker. Wenn es für Sie möglich ist, zu antworten, habe ich noch die konkrete Frage: Wären die Patienten, die in dieser Teilpopulation der OCEAN-Studie vorgelegt wurden, aus Ihrer Sicht für eine Zweifachkombination geeignet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe Herrn Wörmann und Frau Weisel dazu. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir reden bei der Studie über 22 von 495 Patienten. Wir reden schon über eine Zahl, die im Rahmen dessen liegt, was wir eben versucht haben, zu beschreiben. Anders gesagt: Wenn wir einen Patienten haben, der für Pomalidomid/Dexamethason vorgesehen wäre, hätten wir jetzt auch die Option, mindestens äquieffektiv, soweit wirksamer, was das PFS angeht, Melflufen einzusetzen. So würde ich es beschreiben, wenn Frau Weisel nicht widerspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Um es einfach zu beantworten: Geeignet ja für die Zweifachkombination. Sonst wäre der Patient/die Patienten nicht in die Studie gegangen. Sie müssen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Grundsätzlich war es zum Zeitpunkt des Starts der Studie global gesehen sicherlich eine der zugelassenen Standardtherapien, die breit eingesetzt wurden und man sich deshalb sehr bewusst dafür entschieden hat. Wenn man auf die 22 schaut, kann man sicherlich die Frage nicht beantworten, ob die unbedingt auch ein Triplett hätten bekommen können, einerseits von ihren Vortherapien, andererseits von ihren Komorbiditäten her. Aber derjenige, der sie in die Studie eingeschlossen hat, wird sich das überlegt und gesagt haben, nun bringe ich den Patienten in die Studie ein, und in dem Moment ist es ganz wichtig, auch umgekehrt zu sagen, ich kann ihm im Moment nichts Besseres außerhalb dieser klinischen Studie anbieten. Sonst würde ich den Patienten nicht für die Studie aufklären und in diese einbringen. Insofern würde ich sagen, die, die in der Studie sind, waren genau so dafür geeignet. Davon würde ich ausgehen. – Ich weiß nicht, ob Ihnen das jetzt weiterhilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Dr. Salwender, bitte.

Herr Dr. Salwender (DGHO): Ich schließe mich den Vorrednern an, möchte aber noch ergänzen, dass aus der Behandlungsrealität heutzutage praktisch jeder Patient in der Erst- oder Zweitlinie CD38-Antikörper und Lenalidomid erhält und diese beiden Substanzen, die jeweils zugelassen sind, bis zum Progress. Wenn die Patienten auf CD38 und Lenalidomid refraktär sind, dann würde es sich für eine nachfolgende Studie ausschließen, diese Medikamente noch einmal einzusetzen. Die Kombination aus CD38-Antikörpern und Lenalidomid ist meines Erachtens keine vergleichbare Therapie mehr in der heutigen Behandlungsrealität.

Auf der anderen Seite des Spektrums, wie Sie selbst gesagt haben, ist das BCNU eher Geschichte der Medizin als eine ernsthafte Therapiealternative, genauso, wie Dexamethason allein hochdosiert einzusetzen. Das macht kein Mensch. Was übrig bleibt, ist wirklich die Pomalidomid- und Dexamethason-Kombination. Frau Weisel hat es vorhin angesprochen,

dass wir es in der klinischen Realität durchaus mit Cyclophosphamid ergänzen. Das ist aber nicht zugelassen. In einer Studie ist es schwer, eine nicht zugelassene Alternative als Standard einzusetzen. Deshalb: Der zugelassene Standard, der am ehesten dem entspricht, was wir heutzutage in der Dritt- und Viertlinie einsetzen können, ist tatsächlich Pomalidomid und Dexamethason.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Salwender. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Teilweise ja. Von Herrn Salwender habe ich jetzt gehört, im Prinzip ja. Von Frau Weisel habe ich gehört, dass die Ärzte die Entscheidung für den Einschluss in eine Studie nicht treffen würden, wenn sie eine Zweifachkombi für eine – ich sage es etwas salopp – Untertherapie halten würden. So habe ich Sie verstanden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine Frage, die eher das Dossier betrifft. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass uns etwas unklar war, welcher Datenschnitt hier eingeschlossen war. Sie haben uns mit der Stellungnahme ein komplett neues Modul 4 nachgeliefert, wie auch Zusatzanalysen. Dazu habe ich zwei Fragen. Haben wir das richtig verstanden, dass die Unterschiede zwischen den nachgereichten Unterlagen und den vorliegenden Unterlagen ausschließlich in der korrekten Benennung des Datenschnitts liegen?

Sie haben in den Stellungnahmen beschrieben, dass Sie ein Jahr später noch auf Nachfrage der Zulassungsbehörde einen weiteren Datenschnitt gemacht haben. Dazu die Frage, warum Sie nicht zu diesem Datenschnitt die Ergebnisse vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wir haben zunächst Frau Sager und danach Frau Baigger.

Frau Sager (Oncopeptides): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich würde beginnen, und wenn es für Sie in Ordnung ist, für die Details an meine Kollegin, Frau Baigger, übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Sager (Oncopeptides): Für die Studie OCEAN wurde ein Datenschnitt durchgeführt, wie wir es im Dossier dargestellt haben. Es gibt auch nur diesen einen Datenschnitt. Das, Frau Nink, worauf Sie sich beziehen, ist eine Nachforderung der EMA gewesen, die Follow-up-Informationen zum Overall Survival haben wollten. Wie jedoch das IQWiG in seiner Dossierbewertung festgestellt hat, ist in dem Datenschnitt im Prinzip schon das Studienziel erreicht gewesen. Deshalb gibt es nur den einen. Das andere sind, wie ich sagte, Follow-up-Informationen zum Overall Survival, und diese haben wir aus Transparenzgründen und der Vollständigkeit halber in unserem Dossier erwähnt. – Für die Details würde ich gern an Frau Baigger übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Baigger, bitte.

Frau Dr. Baigger (Oncopeptides): Es ist so, dass sich die Unterschiede zwischen den eingereichten Dokumenten tatsächlich allein auf Angaben zum Datenschnitt beziehen. Hierbei sind vor allem Ergänzungen in dem Dokument vorgenommen worden, das die Nachberechnungsanalysen zur OCEAN-Studie enthält. Da war zuvor auf das Database Date angegeben. Um volle Transparenz zu gewährleisten, haben wir nun immer das Datum des Datenschnitts, den 3. Februar 2021, angegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Baigger. – Gibt es weitere Fragen? – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es ist auffällig, dass die EMA die Zulassung nicht für die gesamte Studienpopulation ausgesprochen hat. Können Sie uns vielleicht eins, zwei Hintergründe benennen, die dazu geführt haben? Das war für uns etwas mysteriös, Herr Singer.

Herr Dr. Singer (Oncopeptides): Hintergrund hierfür ist, dass wir als Zulassungsstudie unsere HORIZON-Studie hatten, die einarmige Studie, aber als konfirmatorische Studie die OCEAN-Studie, die eine positive Studie mit einem signifikanten PFS-Vorteil war, allerdings mit einem negativen OS-Trend in der ITT. Daraufhin hat sich die EMA die Studie genau angeschaut und eine Subgruppe ausgeschlossen, für die möglicherweise kein Vorteil besteht. Daraufhin kam es zu dieser Einengung des Labels.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für die Erklärung. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht die wichtigsten Punkte noch einmal zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Sager?

Frau Sager (Oncopeptides): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort. Bitte.

Frau Sager (Oncopeptides): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben heute über Melflufen als wichtige Behandlungsalternative beim intensiv vorbehandelten Patienten mit einem multiplen Myelom gesprochen. Melflufen stellt bei Patienten mit einer Dreifachrefraktärität eine wichtige neue Behandlungsoption in einer Situation dar, wenn neue Wirkmechanismen und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit für den Patienten gefragt sind. Beides liefert Melflufen.

Ein weiterer Pluspunkt für Melflufen ist die Erhaltung der Lebensqualität. Patienten in dieser Behandlungssituation benötigen eine patientenindividuell zugeschnittene Therapie, die auch die innovativen Medikamente laut Leitlinie beinhalten sollte. – Damit bedanken wir uns ganz herzlich für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Zusammenfassung. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die klinischen Expertinnen und Experten. Wir werden das, was hier diskutiert wurde, selbstverständlich in unseren Beratungen berücksichtigen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von denjenigen, die wir heute nicht mehr sehen. Eine Reihe von Personen begleitet uns zumindest noch bis zum Mittag.

Es ist jetzt 10:41 Uhr. Ich unterbreche die Sitzung bis 10:59 Uhr. Dann geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und bis dann.

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-230-z Melphalanflufenamid

Stand: September 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Melphalan-Flufenamid
[in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms (≥ 4. Therapielinie)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Idecabtagen Vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022 • Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021 • Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021 • Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022 • Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021 • Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021 • Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 • Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 • Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mephalan-Flufenamid L01AA10 Pepaxti	Melflufen ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom (MM) angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.
Chemotherapien	
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: - Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx	Caelyx pegylated liposomal ist indiziert: - In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.

Melphalan L01AA03 Alkeran	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristin-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Belantamab-Mafodotin L01XC39 Blenrep	Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib L01XX32 Velcade	Velcade als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Daratumumab L01XC24 Darzalex	Darzalex ist indiziert: - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. - als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).

Elotuzumab L01XC23 Emplicit	Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Idecabtagen vicleucel N. N. Abecma	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Isatuximab L01XC38 Sarclisa	Sarclisa ist indiziert: - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Ixazomib L01XX50 Ninlaro	Ninlaro ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	<u>Multiples Myelom</u> Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Panobinostat L01XX42 Farydak	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Pomalidomid L04AX06 Imnovid	Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

	Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Selinexor L01XX66 Nexpovio[1]	NEXPOVIO ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin H	Hämatologie/Onkologie: - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin	Hämatologie/Onkologie: - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) - Palliativtherapie maligner Erkrankungen

[1] Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b[1] L03AB05 IntronA	Multiples Myelom Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-230-z (Melphalan-Flufenamid)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	11. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 36
Referenzen 39

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	glucocorticoids
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiDs	immunomodulatory drugs
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOT	Line of therapy
MAbs	monoclonal antibodies
MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network metaanalysis
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate
OS	Gesamtüberleben
RR	Relatives Risiko
PI	proteasome inhibitor
PSRF	potential scale reduction parameter
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	TRIP Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiplem Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.startpage.com*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 724 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang et al. 2021 [8].

Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To analyse the efficacy and safety of combination regimens containing daratumumab in the treatment of patients with MM in order to provide reference for the selection of clinical MM treatment.

Methodik

Population:

- Patients with MM

Intervention vs. Komparator:

- different kinds of combination regimens containing daratumumab

Endpunkte:

- ORR
- CR
- CR or better
- CR in patients with high-risk cytogenics
- Neutropenia (≥3 grade)
- Thrombocytopenia (≥3 grade)
- Pneumonia.
- Incidence of second primary malignancy

Recherche/Suchzeitraum:

- between inception and 13 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB 2.0

NMA-spezifische Angaben

- If there was no statistical heterogeneity among the results of each study, a fixed-effect model was used for the meta-analysis.
- After excluding the obvious clinical heterogeneity, a random-effect model was used for the meta-analysis.

- Based on the Bayesian hierarchical model, a network meta-analysis of the outcome index was carried out.
- The convergence of the network meta-analysis was tested by the potential scale reduction parameter (PSRF). If the PSRF was closer to 1, the better the convergence efficience was, and the higher the credibility of the model analysis conclusion was.
- A rank probability ranking chart was used to show the ranking of the outcome indicators of each intervention.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (described in 10 articles) with 4268 patients were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- three studies focus on patients with relapsed/refractory multiple myeloma, while four studies include only patients with newly diagnosed MM

Table 1. Major characteristics of the seven studies included in the meta-analysis of the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma.[6–12]

Author	Study name	Registration number	Number of patients	Disease indication	Regimens	Median age, years	Dose of daratumumab, mg
Mateos et al. 2020[6]	ALCYONE	NCT02195479	350:356	NDMM	D-VMP versus VMP	71	16
Dimopoulos et al. 2020[7]	CANDOR	NCT03158688	312:154	RRMM	KdD versus Kd	–	8/16
Moreau et al. 2019[8]	CASSIOPEIA	NCT02541383	543:542	NDMM	D-VTd versus VTd	58	16
Mateos et al. 2020[9]	CASTOR	NCT02136134	251:247	RRMM	DVd versus Vd	64	16
Voorhees et al. 2020[10]	GRIFFIN	NCT02874742	104:103	NDMM	D-RVd versus RVd	60	16
Facon et al. 2019[11]	MAIA	NCT02252172	368:369	NDMM	DRd versus Rd	73	16
Dimopoulos et al. 2016[12]	POLLUX	NCT02076009	286:283	RRMM	DRd versus Rd	65	16

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; D-VMP, daratumumab + bortezomib + melphalan + prednisone; VMP, bortezomib+ melphalan+ prednisone; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; KdD, carfilzomib + dexamethasone + daratumumab; Kd, carfilzomib + dexamethasone; D-VTd, daratumumab + bortezomib + thalidomide + dexamethasone; VTd, bortezomib + thalidomide + dexamethasone; DVd, daratumumab + bortezomib+ dexamethasone; Vd, bortezomib + dexamethasone; D-RVd, daratumumab + lenalidomide+ bortezomib+ dexamethasone; RVd, lenalidomide + bortezomib + dexamethasone; DRd, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Rd, lenalidomide + dexamethasone.

Qualität der Studien:

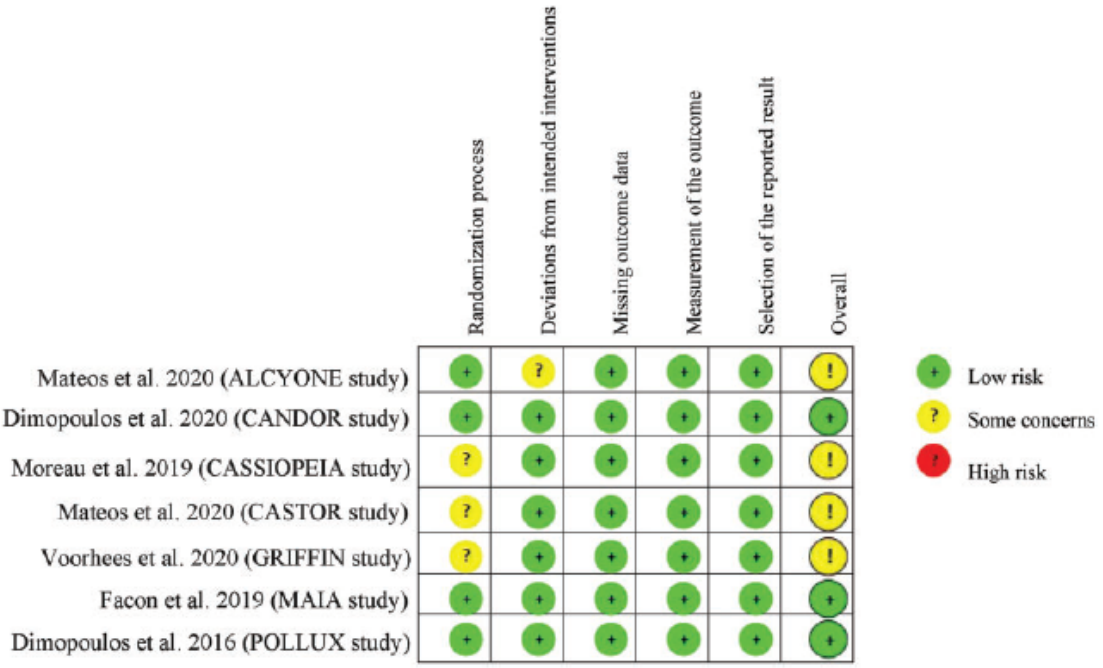


Figure 2. Risk of bias in the studies included in the meta-analysis of the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma.

Studienergebnisse:

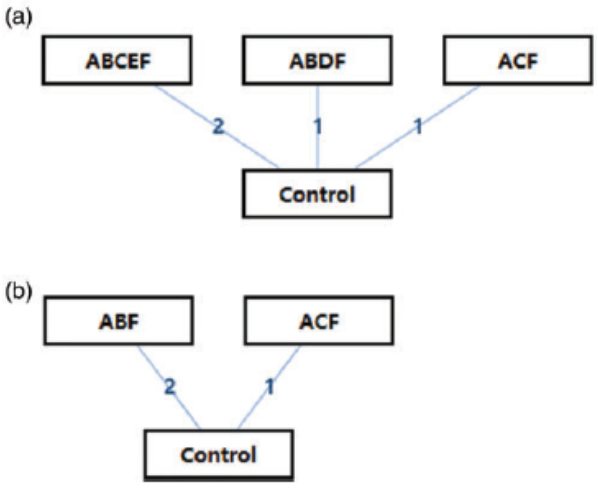


Figure 3. Network diagram of different interventions: (a) newly diagnosed multiple myeloma; (b) relapsed/ refractory multiple myeloma. A, daratumumab; B, proteasome inhibitor; C, immunomodulatory drug; D, melphalan; E, autologous stem cell transplantation; F, glucocorticoids.

Overall

- ORR
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the ORR in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 2.71, 95% CI 1.94, 3.77, P<0.00001) (all included studies)

- The results of a fixed-effect model meta-analysis showed that the ORR of high-risk cytogenetic patients (defined as having at least one of the following abnormalities: t(4; 14), t(14; 16), del(17p) with MM in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 3.23, 95% CI 1.69, 6.17, P=0.0004) (three studies: ALCYONE, POLLUX, CASTOR)

- CR or better
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the rate of CR or better in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 2.54, 95% CI 2.01, 3.22, P<0.00001) (all included studies)
- Neutropenia (≥3 grade):
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the incidence of neutropenia (≥grade 3) in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 1.85, 95% CI 1.41, 2.43, P<0.0001) (all included studies)
- Thrombocytopenia (≥3 grade):
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of thrombocytopenia (≥grade 3) in the daratumumab group and the control group (OR 1.35, 95% CI 0.99, 1.84) (six studies: POLLUX, CANDOR, ALCYONE, CASTOR, CASSIOPEIA, GRIFFIN)
- Pneumonia:
  - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the incidence of pneumonia in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 1.65, 95% CI 1.18, 2.31, P=0.003) (all included studies)
- Incidence of second primary malignancy:
  - The results of a fixed-effect model meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of second primary malignancy between the daratumumab group and the control group (OR 1.25, 95% CI 0.86, 1.83) (four studies: MAIA, ALCYONE, CASTOR, CASSIOPEIA)

NDMM (ALCYONE, CASSIOPEIA, GRIFFIN, MAIA)

- ORR
  - […] the ORR of daratumumab + proteasome inhibitor (PI) + melphalan + glucocorticoids (GC) (relative risk [RR] 3.54, 95% CI 0.30, 42.02), daratumumab + immunomodulatory drug (IMiD) + GC (RR 3.00, 95% CI 0.26, 33.73) and daratumumab + PI + IMiD + autologous stem cell transplantation (ASCT) + GC (RR 2.55, 95% CI 0.51, 21.81) was higher than that of the control group.
- CR or better
  - In terms of CR or better, the rate of CR or better of daratumumab + IMiD + GC (RR 2.74, 95% CI 0.95, 8.19), daratumumab + PI + melphalan + GC (RR 2.49, 95% CI 0.81, 7.47) and daratumumab + PI + IMiD + ASCT + GC (RR 1.70, 95% CI 0.76, 3.70) was higher than that of the control group.

RRMM (CANDOR, CASTOR, POLLUX)

- ORR
  - […] the ORR of daratumumab + PI + GC (RR 2.39, 95% CI 0.75, 7.20) and daratumumab + IMiD + GC (RR 3.98, 95% CI 0.78, 20.31) were higher than that of the control group. Compared with other groups, daratumumab + IMiD + GC had the highest ORR.

- CR or better
  - In terms of CR or better, the rates of CR or better of daratumumab + PI + GC (RR 3.77, 95% CI 1.32, 10.72) and daratumumab + IMiD + GC (RR 3.21, 95% CI 0.80, 13.22) were higher than that of the control group. Compared with other groups, daratumumab + PI + GC had the highest CR or better rate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this current meta-analysis demonstrated that the combination of daratumumab improves the efficacy of patients, regardless of standard risk of high-risk patients. And Dara has acceptable security.

Arcuri LJ et al. 2021 [1].

Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network-meta-analysis.

Fragestellung

Due to the abundance of new treatment options for MM and the fact that direct comparisons are unlikely (at least in the short term), we conducted a network meta-analysis to review the available evidence of novel treatments for relapsed/refractory MM, in the setting of new drugs, and to identify combinations that could fare better than others.

Methodik

Population:

- Patients with relapsed/refractory MM

Intervention:

- Vorinostat
- Panabinostat
- Pomalidomide
- Pegylated doxorubicin
- Cyclophosphamide
- Elotuzumab
- Pembrolizumab
- ASCT
- Venetoclax
- Carfilzomib
- Ixazomib
- Daratumumab
- Isatuximab
- Selinexor

Komparator:

- lenalidomide
- bortezomib

Endpunkte:

- PFS
- OS
- number of SAE (if not available: grades III/IV AE)

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2007 bis Dezember 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

NMA-spezifische Angaben

- A network meta-analysis with fixed effect, or random effects if I2 was higher than 40%, was carried out and presented as table and forest plots.
- We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms into two groups: immunomodulatory-based (lenalidomide and pomalidomide) or bortezomib-based, and we were able to show that both treatments are equivalent, supporting our decision to group these categories into a single one […] making the path for indirect comparisons shorter, which increases the power to detect differences.
- Nachträgliche Erweiterung der Kontrollintervention um pomalidomide und carfilzomib.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- After discussion, two studies with pomalidomide and one with carfilzomib in the control arm were also included.
- In brief, all but three had lenalidomide (6) or bortezomib (8) in the control arm with or without dexamethasone; one had carfilzomib and two had pomalidomide in the control arm.
- Intervention arms included vorinostat (1), panobinostat (1), pomalidomide (1), pegylated doxorubicin (1), cyclophosphamide (1), elotuzumab (1), pembrolizumab (1), autologous stem cell transplantation (ASCT, 1), venetoclax (1), carfilzomib (2), ixazomib (2), daratumumab (3), isatuximab (1), and selinexor (1).
- Intervention arms were combinations of three drugs except for two, which were a combination of carfilzomib and dexamethasone, and bortezomib and vorinostat without dexamethasone.

Charakteristika der Population:

- In total, 4609 patients were included in the intervention arms, and 4357 in the control arms.

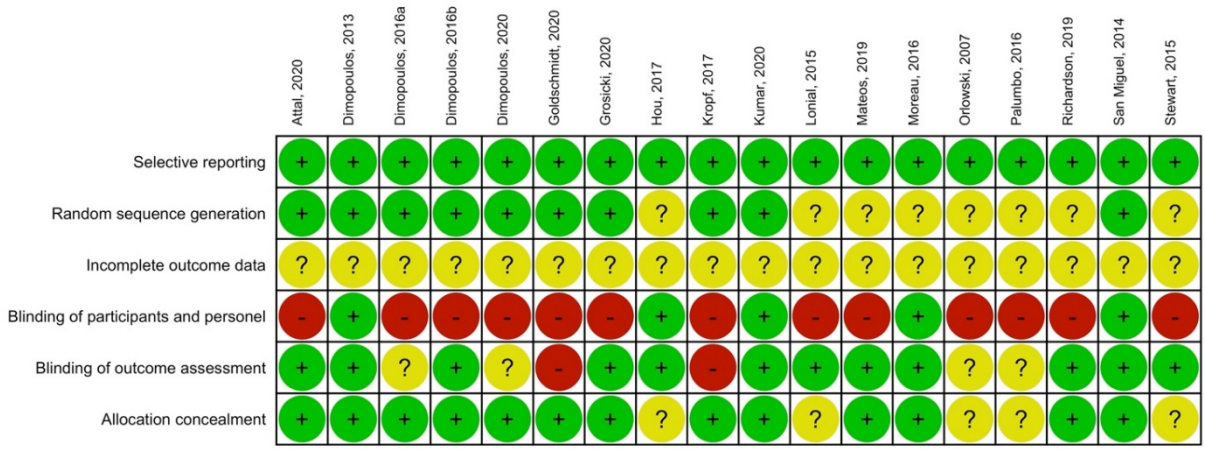
Table 1 Characteristics of the included studies

Name	Author	Intervention	Control	Ni	Nc	Median follow-up (months)	PFSi (months)	PFSc (months)	Age range	Previous therapy
VANTAGE 088	Dimopoulos, 2013	Bortezomib and vorinostat	Bortezomib	317	320	14,2	7,63	6,83	29-86	1-3
POLLUX	Dimopoulos, 2016a	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	286	283	13,5	NR	18,4	34-89	1+
ENDEAVOR	Dimopoulos, 2016b	Carfilzomib and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	464	465	11,9	18,7	9,4	NA	1+
TOURMALINE-MM1-China	How, 2017	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	57	58	20,5	6,7	4	NA	1-3
NCT00813150	Kropf, 2017	Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	46	47	24	12,6	9,9	NA	1+
ELOQUENT-2	Lonial, 2015	Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	321	325	24,5	19,4	14,9	37-91	1-3
KEYNOTE-183	Mateos, 2019	Pembrolizumab, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	125	124	8,1	5,6	8,4	NA	2+
TOURMALINE-MM1	Moreau, 2016	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	360	362	14,7	20,6	14,7	30-91	1-3
DOXIL-MMY-3001	Orlowski, 2007	Pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib	Bortezomib	324	322	7,2	9	6,5	NA	1+
CASTOR	Palumbo, 2016	Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	251	247	7,4	NR	7,2	30-88	1+
OPTIMISMM	Richardson, 2019	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	281	278	15,9	11,2	7,1	NA	1-3
PANORAMA1	San Miguel, 2014	Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	387	381	6	11,99	8,08	NA	1-3
ASPIRE	Stewart, 2015	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	396	396	31,9	26,3	17,6		1-3
BELLINI	Kumar, 2020	Venetoclax, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	194	97	18.7	22.4	11.5	NA	1-3
GMMG ReLApsE	Goldschmidt, 2020	ASCT, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	139	138	36.8	20.7	18.8	NA	1-3
BOSTON	Grosicki, 2020	Selinexor, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	195	207	14.9	13.93	9.46	NA	1-3
CANDOR	Dimopoulos, 2020	Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone	Carfilzomib and dexamethasone	312	154	17	NR	15.8	NA	1-3
ICARIA-MM	Attal, 2020	Isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	154	153	11.6	11.5	6.5	NA	1-3

* At least 12 months after the first high-dose chemotherapy; Ni and Nc: number of patients in investigational and control arms; PFSi and PFSc: median progression-free survival in investigational and controls arms; NA: not available; NR: not reached

Gemeinsamer Bundesausschuss

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- PFS
  - Forest plots for PFS […] suggest that triplet regimens containing daratumumab achieve better progression-free survival.
  - Pembrolizumab was an outlier, and PFS was actually worse with pembrolizumab.
  - Heterogeneity (I^2) = 64%

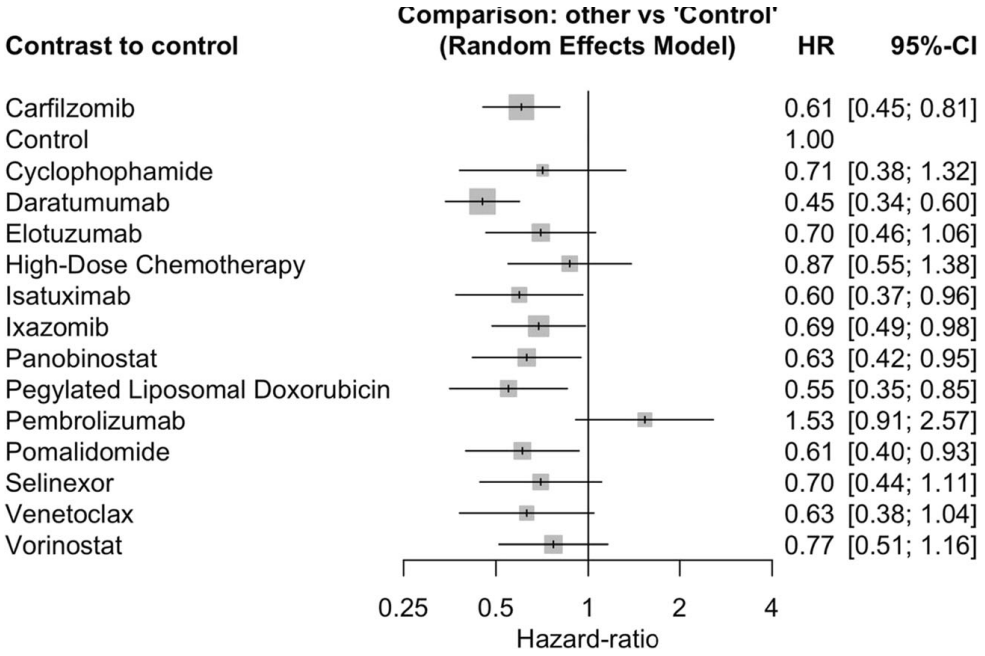


Table 2 Hazard ratios for PFS

Carfilzomib	.	Control	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.61 [0.45; 0.81]	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.85 [0.43; 1.69]	1.41 [0.76; 2.63]	Cy	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1.34 [0.90; 2.00]	**2.21 [1.68; 2.92]**	1.57 [0.79; 3.11]	Dara	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.86 [0.52; 1.43]	1.43 [0.95; 2.16]	1.01 [0.48; 2.14]	**0.65 [0.39; 1.06]**	Elotuzumab	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.70 [0.40; 1.20]	1.15 [0.72; 1.82]	0.82 [0.38; 1.77]	**0.52 [0.30; 0.89]**	0.80 [0.43; 1.49]	High-dose dexmo	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1.02 [0.58; 1.77]	**1.68 [1.04; 2.70]**	1.19 [0.54; 2.61]	0.76 [0.44; 1.32]	1.17 [0.63; 2.20]	1.46 [0.75; 2.83]	Isatuximab	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.88 [0.56; 1.38]	**1.45 [1.02; 2.06]**	1.03 [0.50; 2.11]	0.66 [0.42; 1.02]	1.02 [0.59; 1.74]	1.26 [0.71; 2.25]	0.86 [0.48; 1.56]	Izazomib	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.96 [0.58; 1.58]	**1.59 [1.06; 2.38]**	1.13 [0.54; 2.37]	0.72 [0.44; 1.17]	1.11 [0.62; 1.98]	1.38 [0.75; 2.56]	0.95 [0.51; 1.77]	1.09 [0.64; 1.87]	Pano	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1.10 [0.65; 1.87]	**1.82 [1.17; 2.83]**	1.29 [0.60; 2.77]	0.82 [0.49; 1.39]	1.27 [0.70; 2.33]	1.58 [0.84; 3.00]	1.08 [0.57; 2.08]	1.25 [0.71; 2.20]	1.15 [0.63; 2.09]	Pegylated liposomal doxorubicin	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.40 [0.22; 0.72]	0.65 [0.39; 1.10]	0.46 [0.21; 1.04]	**0.30 [0.16; 0.53]**	**0.46 [0.24; 0.89]**	0.57 [0.28; 1.14]	**0.39 [0.19; 0.79]**	**0.45 [0.24; 0.84]**	**0.41 [0.21; 0.80]**	**0.36 [0.18; 0.71]**	Pembro	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.99 [0.59; 1.66]	**1.64 [1.07; 2.51]**	1.16 [0.55; 2.48]	0.74 [0.45; 1.23]	1.15 [0.64; 2.07]	1.43 [0.76; 2.67]	0.98 [0.52; 1.85]	1.13 [0.65; 1.96]	1.03 [0.57; 1.86]	0.90 [0.49; 1.66]	**2.51 [1.28; 4.91]**	Poma	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.86 [0.50; 1.48]	1.43 [0.90; 2.26]	1.01 [0.47; 2.20]	0.65 [0.38; 1.10]	1.00 [0.54; 1.85]	1.24 [0.65; 2.38]	0.85 [0.44; 1.65]	0.98 [0.55; 1.75]	0.90 [0.49; 1.66]	0.78 [0.42;1.48]	**2.19 [1.09;4.3-6]**	0.87 [0.47;1.6-3]	Selinexor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.96 [0.54; 1.72]	1.59 [0.96; 2.63]	1.13 [0.51; 2.51]	0.72 [0.40; 1.28]	1.11 [0.58; 2.13]	1.38 [0.70; 2.74]	0.95 [0.47; 1.89]	1.09 [0.59; 2.02]	1.00 [0.52; 1.91]	0.87 [0.45; 1.70]	**2.43 [1.18; 5.01]**	0.97 [0.50; 1.87]	Poma	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.79 [0.48; 1.30]	1.30 [0.86; 1.95]	0.92 [0.44; 1.94]	**0.59 [0.36; 0.96]**	0.91 [0.51; 1.62]	1.13 [0.61; 2.09]	0.77 [0.41; 1.45]	0.90 [0.52; 1.53]	0.82 [0.46; 1.46]	0.71 [0.39; 1.30]	**1.99 [1.03; 3.85]**	0.79 [0.44; 1.43]	Selinexor	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1.11 [0.56; 2.19]	Venetoclax	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0.91 [0.49; 1.68]	0.82 [0.43; 1.56]	Vorinostat	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Comparisons are columns against rows. For example, HR of carfilzomib, compared with control, is 0.61 (first column, second row). Cy: cyclophosphamide; Dara: daratumumab; Panobino: panobinostat; Poma: pomalidomide; HDT: high-dose therapy (autologous stem-cell transplantation); Pembro: pembrolizumab; Poma: pomalidomide. In bold are statistically significant results

- OS
  - more potent therapies lead to better survival (HR = 0.83; 95CI 0.76–0.90)
  - Heterogeneity (I^2) = 0%

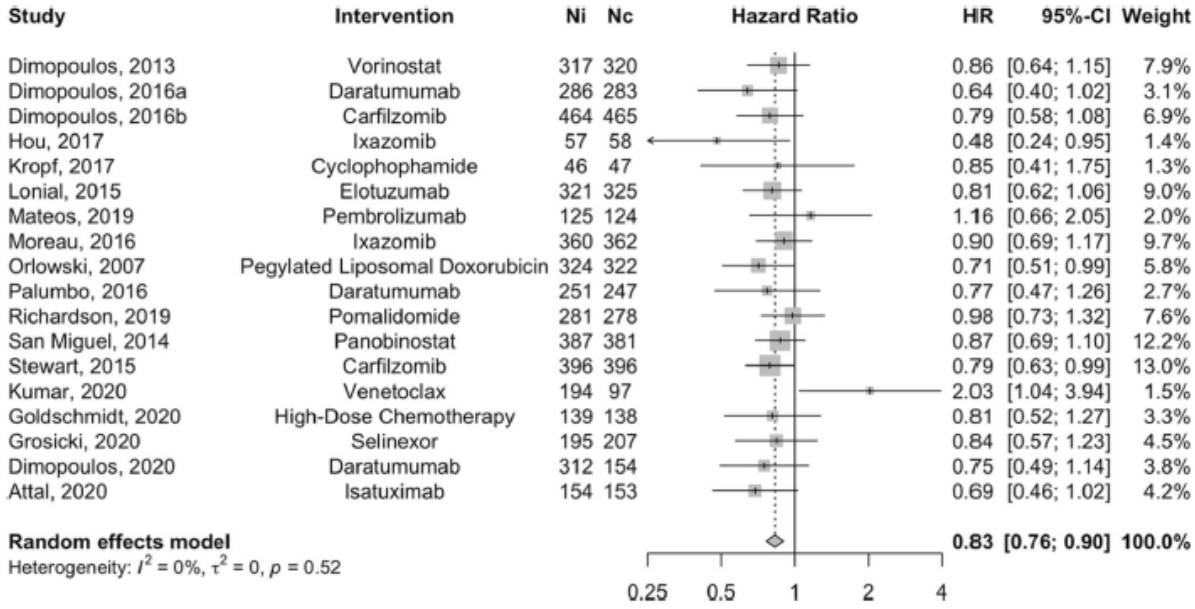


Fig. 4 Standard forest plot for OS

- SAE
  - Seventeen studies reported data on SAE and one only one, grade III-IV AE.
  - Heterogeneity (I^2) = 0%

Fig. 5 Network meta-analysis forest plot for SAE

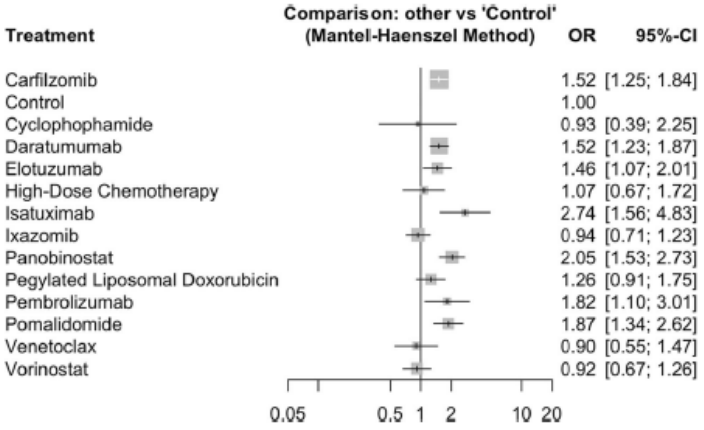


Table 3 Ranking of investigational agents

Treatment	*P* score for PFS		*P* score for OS		*P* score for SAE	
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12
Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3
Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA	
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5
Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4
Pembrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11

The *P* score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE: serious adverse event; NA: not available

- Sensitivitätsanalysen:
  - We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms by immunomodulatory agent-based (IMiD/ lenalidomide or pomalidomide) or proteasome-inhibitorbased (bortezomib or carfilzomib). Daratumumab remained the best treatment regarding PFS, followed by pegylated liposomal doxorubicin, carfilzomib, and isatuximab. For the overall survival, the best treatments, in order, were pegylated doxorubicin, daratumumab, isatuximab, and carfilzomib.
  - HR for bortezomib in the control arms, compared with lenalidomide or pomalidomide in the control arms, was 1.02 (95CI 0.62–1.70) for PFS and 1.06 (95CI 0.76–1.47).

Treatment¤	PFS¤	OS¤	¤
daratumumab¤	0,974¤	0,784¤	¤
pld¤	0,781¤	0,794¤	¤
isatuximab¤	0,769¤	0,755¤	¤
carfilzomib¤	0,726¤	0,638¤	¤
pomalidomide¤	0,646¤	0,367¤	¤
panobinostat¤	0,599¤	0,539¤	¤
venetoclax¤	0,596¤	0,025¤	¤
elotuzumab¤	0,566¤	0,569¤	¤
ixazomib¤	0,544¤	0,524¤	¤
cy¤	0,459¤	0,554¤	¤
selinexor¤	0,454¤	0,581¤	¤
vorinostat¤	0,325¤	0,557¤	¤
ASCT¤	0,303¤	0,557¤	¤
IMID¤	0,156¤	0,24¤	¤
PI¤	0,094¤	0,304¤	¤
pembrolizumab¤	0,008¤	0,212¤	¤

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results show that triplet regimens containing daratumumab or pegylated liposomal doxorubicin could be preferred over other regimens in relapsed/refractory MM.

Kommentare zum Review

- weiterführende spezifische Details zum statistischen Vorgehen werden nicht berichtet
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien in der Tabelle der Studiencharakteristika

---

Giri S et al., 2020 [3].

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

To measure PFS associated with adding daratumumab to backbone MM regimens among patients with HRMM.

Methodik

Population:

- newly diagnosed or relapsed or refractory HRMM

Intervention/Komparator:

- backbone MM regimens vs. the same regimen plus daratumumab

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, clinical trials registries, and meeting libraries were searched from inception to January 2, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 phase 3 trials were eligible, including 3 trials for newly diagnosed MM (2528 patients; 358 with HRMM) and 3 trials for relapsed or refractory MM (1533 patients; 222 with HRMM)

Qualität der Studien:

Five of 6 studies had a low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 83%) and allocation concealment (selection bias, 83%). For the CANDOR study,[16] the risk of bias could not be evaluated owing to the availability of limited published data in abstract form only.[16] All included studies were open-label studies and none reported blinding of outcome assessment, potentially indicating the presence of detection bias, although 3 studies (MAIA,[10] CASTOR,[14] and POLLUX[15]) reported using a validated computer algorithm to evaluate treatment response and progression. All included studies had a low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias) (eFigure in the Supplement). All studies reported survival analysis using intention-to-treat analysis and response rates and toxic effect results with per-protocol analysis.

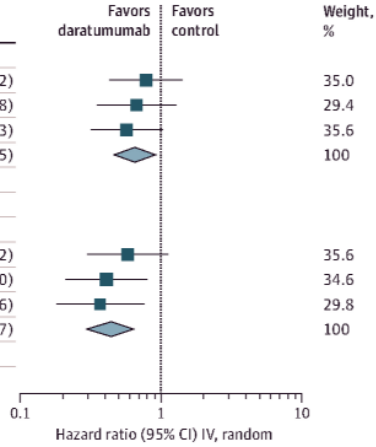
Studienergebnisse:

PFS:

- The addition of daratumumab to backbone regimens was associated with improved PFS among patients with relapsed or refractory standard or high risk MM.

Figure 2. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With High-risk Multiple Myeloma

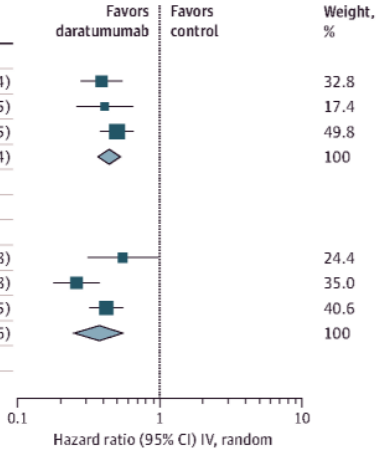
Source	Log (hazard ratio)	SE	Daratumumab total	Control total	Hazard ratio (95% CI) IV, random
Newly diagnosed high-risk multiple myeloma					
ALCYONE,[11] 2018	-0.2485	0.3038	53	45	0.78 (0.43-1.42)
CASSIOPEIA,[12] 2019	-0.4005	0.3313	82	86	0.67 (0.35-1.28)
MAIA,[13] 2019	-0.5621	0.301	48	44	0.57 (0.32-1.03)
Subtotal			183	175	0.67 (0.47-0.95)
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_2=0.54$; $P=.76$; $I^2=0\%$					
Overall effect: $z=2.25$; $P=.02$					
Relapsed or refractory high-risk multiple myeloma					
CANDOR,[16] 2019	-0.5447	0.3364	48	26	0.58 (0.30-1.12)
CASTOR,[19] 2019	-0.8916	0.3414	41	37	0.41 (0.21-0.80)
POLLUX,[18] 2019	-0.9943	0.3676	35	35	0.37 (0.18-0.76)
Subtotal			124	98	0.45 (0.30-0.67)
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_2=0.93$; $P=.63$; $I^2=0\%$					
Overall effect: $z=3.98$; $P<.001$					



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizonal lines represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

Figure 3. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With Standard-Risk Multiple Myeloma

Source	Log (hazard ratio)	SE	Daratumumab total	Control total	Hazard ratio (95% CI) IV, random
Newly diagnosed standard-risk multiple myeloma					
ALCYONE,[11] 2018	-0.9416	0.1691	261	257	0.39 (0.28-0.54)
CASSIOPEIA,[12] 2019	-0.8916	0.2324	460	454	0.41 (0.26-0.65)
MAIA,[13] 2019	-0.6931	0.1373	271	279	0.50 (0.38-0.65)
Subtotal			992	990	0.45 (0.37-0.54)
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_2=1.45$; $P=.48$; $I^2=0\%$					
Overall effect: $z=8.35$; $P<.001$					
Relapsed or refractory standard-risk multiple myeloma					
CANDOR,[16] 2019	-0.5978	0.2925	104	52	0.55 (0.31-0.98)
CASTOR,[19] 2019	-1.3471	0.1876	140	137	0.26 (0.18-0.38)
POLLUX,[18] 2019	-0.8675	0.1387	193	176	0.42 (0.32-0.55)
Subtotal			437	365	0.38 (0.26-0.56)
Heterogeneity: $\tau^2=0.08$; $\chi^2_2=6.19$; $P=.05$; $I^2=68\%$					
Overall effect: $z=4.83$; $P<.001$					



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizonal lines represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

OS:

Among the included studies, mature overall survival data stratified by cytogenetic group were only available for the ALCYONE study,[9] with less-pronounced benefits associated with daratumumab among patients with HRMM (HR, 0.91; 95% CI, 0.50-1.65) than in patients with SRMM (HR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69). Therefore, we were unable to report pooled overall survival data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study suggests that incorporating daratumumab to backbone regimens may be associated with improved PFS among patients with newly diagnosed HRMM or relapsed or refractory HRMM.

Kommentare zum Review

- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien nicht beschrieben
- Ergebnisse vergleichbar mit Kiss et al. 2021 [4]

Ball S et al., 2020 [2].

Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing carfilzomib-based with non-carfilzomib- based treatment regimens in MM to definitively characterize the risk of kidney toxicity with carfilzomib.

Methodik

Population:

- patients with MM

Intervention:

- carfilzomib-based regimens

Komparator:

- non-carfilzomib-based regimens

Endpunkte:

- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinical Trials.gov databases from inception through March 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs with 2954 patients (1486 in carfilzomib arms and 1468 in control arms)
- All studies except CLARION were performed in patients with relapsed/refractory MM

Charakteristika der Population:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien:
  - ASPIRE: 1-3 (median 2)
  - ENDEAVOR: 1-3 (median 2)
  - FOCUS: 3-17 (median 5)
  - CLARION: 0

Table 1 Characteristics of studies included in the final analysis

Study name		ASPIRE		ENDEAVOR		FOCUS		CLARION	
Author, year		Stewart, 2015		Dimopoulos, 2015		Hajek, 2017		Facon, 2019	
Disease phase		RRMM		RRMM		RRMM		NDMM	
Prior lines of treatment		1–3 (median, 2)		1–3 (median, 2)		3–17 (median, 5)		0	
Carfilzomib	Dose	20/27 mg/m^2		20/56 mg/m^2		20/27 mg/m^2		20/36 mg/m^2	
	Schedule	Twice weekly		Twice weekly		Twice weekly		Twice weekly	
	Infusion length	10 min		30 min		10 min		30 min	
Study arm		Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control
Age at diagnosis (years), median (range)		64 (38–87)	65 (31–91)	65 (35–89)	65 (30–88)	63 (32–85)	66 (43–81)	72 (42–89)	72 (43–91)
Regimen used		KRd	Rd	Kd	Vd	K	Steroids ± Cy	KMP	VMP
Median duration of treatment		88 weeks	57 weeks	39.9 weeks	26.8 weeks	16.3 weeks	10.7 weeks	52.3 weeks	52.1 weeks
Total no. of patients		392	389	463	456	157	153	474	470

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; *RRMM*, relapsed/refractory multiple myeloma; *KRd*, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; *Rd*, lenalidomide-dexamethasone; *Kd*, carfilzomib-dexamethasone; *Vd*, bortezomib-dexamethasone; *Cy*, cyclophosphamide; *KMP*, carfilzomib-melphalan-prednisone; *VMP*, bortezomib-melphalan-prednisone

Qualität der Studien:

- All trials were open label. Masking of outcome assessment was performed in two trials (ASPIRE and ENDEAVOR).

Supplementary Appendix C

Trial, Author, Year	Random Sequence Generation (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Masking/ Blinding of Participant and Personnel (Performance Bias)	Masking/ Blinding of Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Data)	Selective Reporting (Reporting Bias)	Other Bias
ASPIRE; Stewart, 2015	+	+	-	+	+	+	?
ENDEAVOR; Dimopoulos, 2015	+	+	-	+	+	+	+
FOCUS; Hajek, 2017	+	+	-	-	+	?	?
CLARION; Facon, 2019	+	+	-	?	+	?	?

+: Low risk of Bias
-: High risk of bias
?: Risk of bias unclear

Studienergebnisse:

- The cumulative rate of kidney toxicities in the carfilzomib arms was 21.3% for all grades and 8.3% for grades 3–5 toxicities, with acute kidney injury being the predominantly reported event.
- Patients receiving a carfilzomib-based regimen had a significantly higher risk of total kidney toxicity compared with those in the control arms, with pooled RR of 1.79 (95% CI, 1.43–2.23, $p < 0.001$) and 2.29 (95% CI, 1.59–3.30; $p < 0.001$), for all grades and grades 3–5 toxicities, respectively. Despite adjustment for the duration of exposure in

treatment arms, pooled incidence rate ratios (IRR) for kidney toxicity was significantly increased in the carfilzomib arm compared with control (pooled IRR of1.28 for all grades and 1.66 for grades 3–5 toxicity)

- Subgroup analysis treatment setting (newly diagnosed vs. relapsed/ refractory MM): No statistically significant subgroup effect.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study will guide clinicians in counseling patients and estimating kidney toxicity risk with carfilzomib-based regimens. Since carfilzomib can lead to improvement in kidney function in patients with myeloma-related kidney impairment and the pharmacokinetics are not impacted by the degree of kidney dysfunction, risk-benefit profile should be assessed pragmatically. For example, if the underlying kidney dysfunction is mostly driven by the light chain burden, it would be reasonable to administer carfilzomib-based combination regimens in the appropriate clinical context and closely monitor kidney function. Future studies should prospectively characterize the trajectory and pathophysiology of kidney toxicities with carfilzomib and identity patient-related, disease-related, and treatment-related risk factors for severe kidney AEs.

Kommentare zum Review

- Bezogen auf die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sind im vorliegenden AWG 2 Studien (ASPIRE, ENDEAVOR) relevant
- Siehe Shah et al. 2018 [7] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR)

Shah et al., 2018 [7].

Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials.

Siehe ebenso

Fragestellung

We analysed efficacy of Carf in RRMM patients and performed various subgroup analyses to understand effects of different doses of Carf (high vs. standard) and regimens (monotherapy vs. combination) into response rates as well as adverse events. We also performed subgroup analyses to evaluate efficacy of Carf in high risk cytogenetics and different ISS stages. Furthermore, we analyzed commonly reported adverse events including cardiotoxicity with respect to different doses of Carf.

Methodik

Population:

- patients who relapsed after receiving ≥ 1 previous lines of therapy which usually included Bort, Len and/or Thal.

Intervention:

- carfilzomib

Komparator:

- nicht spezifiziert

Endpunkte

- OS,
- PFS, the median duration of treatment, median time to overall response, the median duration of overall response
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- search of PubMed, Web of Science, and clinical trial registry, keine expliziten Angaben zum Suchzeitraum
- We also searched abstracts from American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology conferences.
- included only prospective trials published prior to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien

- Cochrane Collaboration's tools

Ergebnisse

Anzahl an Studien:

- 14 (3 RCT with 2036 enrolled patients; 11 single-arm studies)

Charakteristika der Studien

Hier Darstellung auf RCTs beschränkt

Author, Year	Regimen used	Carf dosing (mg/m^2)	Median age (years)	Patients analyzed, n
Dimopoulos MA *et al.*, 2016 (ENDEAVOR)	Carf, Dexa	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 56	65	464
	Bort, Dexa		65	465
Hajek R *et al.*, 2017 (FOCUS)	Carf	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	63	157
	Pred or Dexa		66	158
Stewart AK *et al.*, 2015 (ASPIRE)	Carf, Len, Dexa	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	64	396
	Len, Dexa		65	396

Qualität der Studien:

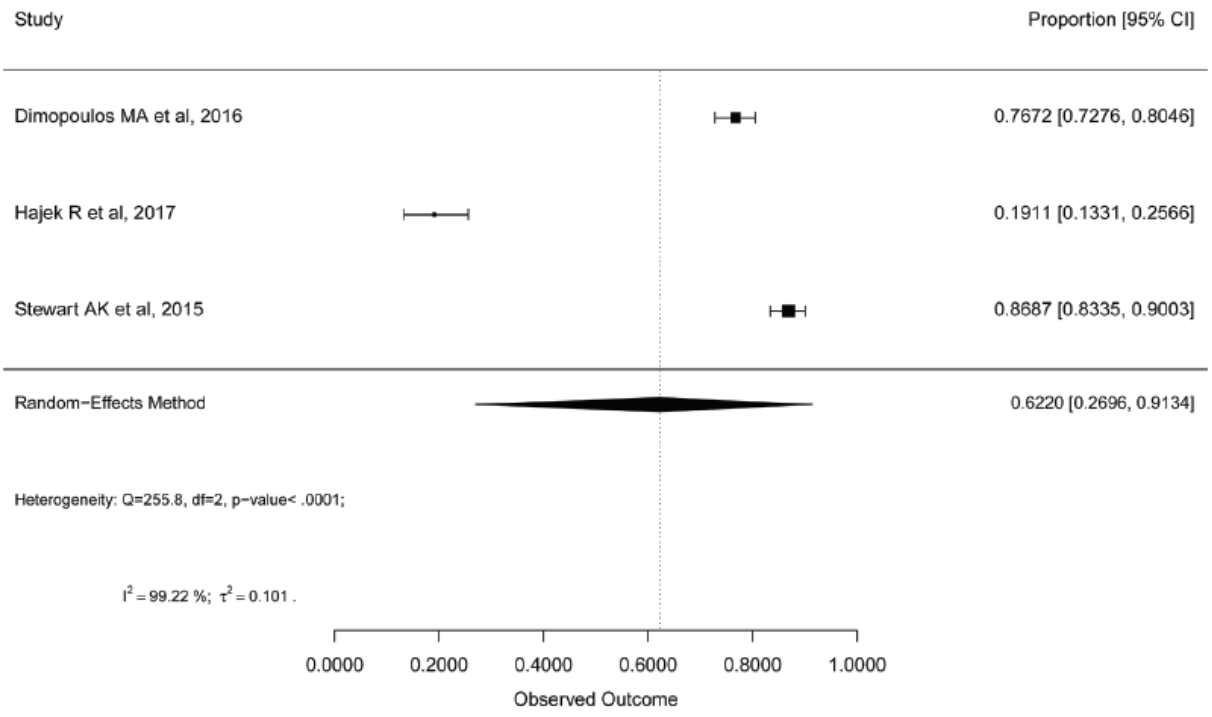
- Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

Studienergebnisse: (nur RCTs)

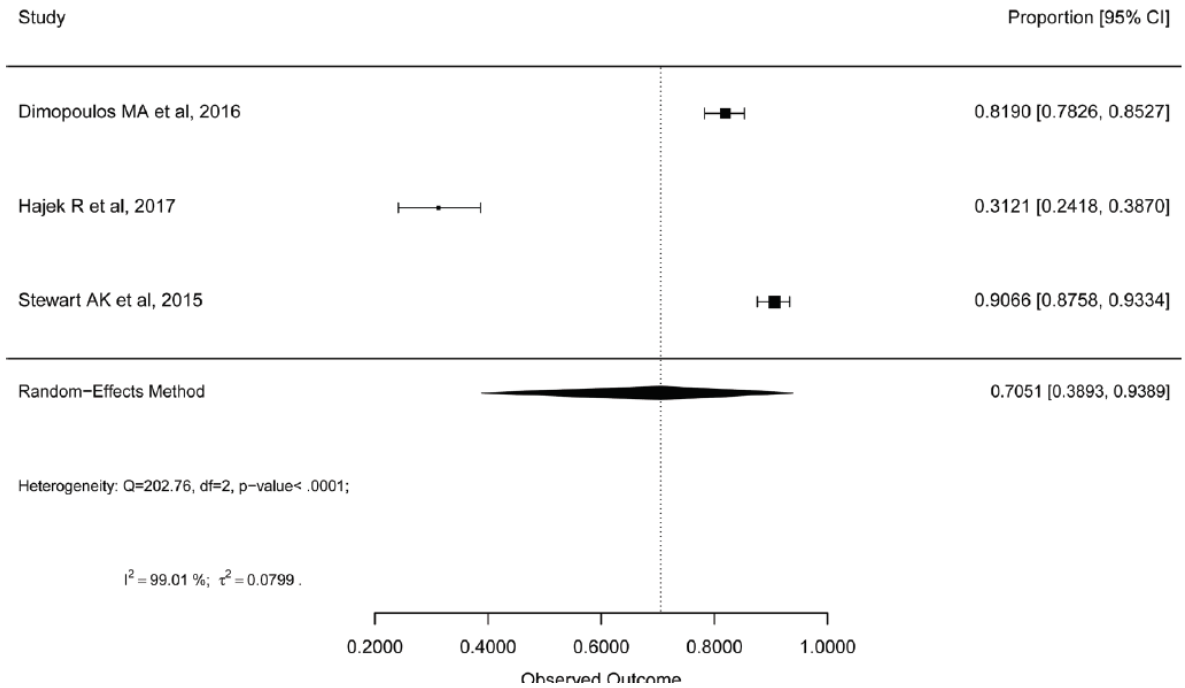
- OS: median OS in Carf groups varied from 10–47.6 months

Author, Year	Median OS (mos)
Dimopoulos MA *et al.*, 2016 (ENDEAVOR)	47.6
	24.3
Hajek R *et al.*, 2017 (FOCUS)	10.2
	10
Stewart AK *et al.*, 2015 (ASPIRE)	NA
	NA

- ORR



- Clinical benefit rate (nur RCTs)



- AE

Table 5: Odds ratio (OR) calculations for common adverse events comparing events in Carf versus control groups from phase III trials

Adverse events	No. of trials	Total events, *N*	Total pts, *N*	I^2 statistics	OR (95% CI)	*P*-value
Hematological						
Anemia	3	336	2036	55.78	1.12 (0.78–1.62)	0.53
Thrombocytopenia	3	267	2036	8.72	1.16 (0.88–1.53)	0.28
Neutropenia	2	250	1107	60.47	0.93 (0.50–1.74)	0.81
Non-hematological						
Neuropathy	3	70	2036	65.46	0.54 (0.18–1.65)	0.28
Renal toxicity	3	90	2036	56.46	1.85 (0.93–3.67)	0.07
Fatigue	2	112	1721	25.82	0.97 (0.62–1.51)	0.87
Diarrhea	2	80	1721	51.76	0.64 (0.33–1.27)	0.20
Nausea	2	13	1244	0	1.60 (0.51–4.99)	0.41
Upper respiratory infection	2	23	1721	0	2.28 (0.93–5.61)	0.07
Pyrexia	3	28	2036	0	4.13 (1.61–10.58)	0.001
Pneumonia	1	29	315	0	0.50 (0.22–1.11)	0.08
Cardiotoxicity	3	61	2036	0	2.04 (1.31–3.17)	0.002
Hypertension	3	64	2036	0	3.33 (1.98–5.60)	<0.0001

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval

Fazit der Autoren

Carf produces significantly better responses with acceptable safety profile in RRMM patients. Combination regimens and higher dose Carf offers better response with no significant extra toxicity. Its efficacy is regardless of cytogenetics or disease stage. Incidences of cardiotoxicity and hypertension seem higher with Carf

Kommentare zum Review

- Ergebnisdarstellung für die Synopse auf RCTs (n=3) beschränkt.
- Keine Informationen zur Anzahl an Vortherapien im Review berichtet
- Siehe Ball et al. 2020 [2] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR) → hier ebenfalls Anzahl der vorherigen Therapielinien enthalten
- Effektschätzer nur für Response-Endpunkte berichtet, Daten zu OS nur deskriptiv berichtet
- Klinische Heterogenität bzgl. Intervention und Kontrolle zw. den Studien; Sehr hohe stat. Heterogenität zwischen den Studien; gepoolte Effektschätzer nicht vertrauenswürdig, Betrachtung der Einzelstudienergebnisse

3.3 Leitlinien

Mikhael J et al., 2019 [5].

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit: CoI-Mangagement entsprechend der ASCO Conflict of Interest Policy; All funding for the administration of the project was provided by ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt
- Konsensusprozess: informal consensus
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität geplant

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

LoE/GoR

- Strength of evidence: The quality of the total body of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence in the available evidence.

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment is primarily based on the strength of the available evidence for each recommendation and it is an indication of the Expert Panel's confidence in its guidance or recommendation. However, where evidence is lacking, it also affords panels the opportunity to comment on the strength of their conviction and uniformity of their agreement that the recommendation represents the best possible current guidance.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Recommendations

TRANSPLANT-ELIGIBLE POPULATION

Clinical Question 1: What criteria are used to assess eligibility for ASCT?

- Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)
- Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION

Clinical question 6: What are the response goals following initial therapy for transplant-ineligible patients, and in patients with relapsed disease?

- Recommendation 6.1. The goal of initial therapy for transplant-ineligible patients should be achievement of the best quality and depth of remission (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.2. Depth of response for all patients should be assessed by IMWG criteria regardless of transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support change in type and length of therapy based on depth of response as measured by conventional IMWG approaches or MRD (Type: informal consensus; Evidence quality: low, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendations 6.4. Upon initiation of therapy, one should define patient-specific goals of therapy. Quality of-life assessment (including symptom management and tolerability of treatment) should be assessed at each visit to determine if the goals of therapy are being maintained/met, and this should influence the intensity and duration of treatment. Redefining the goals prospectively, based on response, symptoms, and quality of life, is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

  Recommendation 6.5. It is recommended that patients be monitored closely with consideration of dose modifications based on levels of toxicity, neutropenia, fever/infection, tolerability of adverse effects, performance status, liver and kidney function, and in keeping with the goals of treatment. (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

RELAPSED DISEASE

Clinical Question 7: What factors influence choice of first relapse therapy?

- Recommendation 7.1. Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 7.2. All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- **Recommendation 7.3. Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) in combination with a steroid (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong),**

Hintergrund:

The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies53,55,58,95,107,112 as well as meta-analyses10,17,21,26,31 have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.58 In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,55,107 elotuzumab,53 carfilzomib,58 ixazomib,95 and panobinostat112 have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.75 Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,17,21,26,31,58 and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrialos.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS52 in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,44 number of prior therapy lines,94 or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.94 Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.9,10,24,31,60 **Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).**

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory dugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat112 may also be considered.

- Recommendation 7.4. Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5. Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody–based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 7.6. ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).**

Clinical Question 8: How does risk status influence therapy in myeloma (newly diagnosed and relapse)?

- Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.2. Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3. Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/ performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4. In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5. In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 8.6. In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Referenzen zur Empfehlung 7.3:

9. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al: Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 35:1312-1319, 2017

10. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Adv 1:455-466, 2017

17. Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. Hematology 20:1-10, 2015

21. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S: Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8020)

24. Ruggeri K, Maguire A, Schmitz S, et al: Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. Blood 23:2103, 2015

26. Sun Z, Zheng F, Wu S, et al: Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol 113:249-255, 2017

31. Zhang T, Wang S, Lin T, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncotarget 8:34001-34017, 2017

44. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. Leukemia 31:1368-1374, 2017

53. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al: Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. Br J Haematol 178:896-905, 2017

55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 375:1319-1331, 2016

58. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. Br J Haematol 177:404-413, 2017

60. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 389:519-527, 2017

75. Kropff M, Vogel M, Bisping G, et al: Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: A randomized phase III study. Ann Hematol 96:1857-1866, 2017

94. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al: Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia 31:115-122, 2017

95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 374:1621-1634, 2016
107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 375:754-766, 2016
112. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. Blood 127:713-721, 2016.

National Collaborating Centre for Cancer, 2016 (last updated: 2018) [6].

Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. Full guideline February 2016.

Leitlinienorganisation/Fragestellung:

This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 8th June 2015

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- For each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.

GoR:

- ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients
- ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

All procedures were fully compliant with NICE methodology as detailed in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012).

Sonstige methodische Hinweise:

Die LL enthält zudem Empfehlungen aus NICE technology appraisals (TA), die nicht im Rahmen der LL-Entwicklung abgeleitet wurden. Sie wurden in Übereinstimmung mit den NICE-Guidelines zur Entwicklung klinischer Leitlinien in diese Leitlinie aufgenommen Die TA unterliegen einer regelmäßigen Aktualisierung.

Recommendations

Please note: NICE has a suite of technology appraisal guidance on myeloma either published or in development. These published technology appraisals (TA)cover NICE's position in relation to primary disease treatment, salvage therapy for relapsed myeloma and consolidation/maintenance therapy after primary management. The recommendations in this guideline complement the existing technology appraisals, giving further guidance in addition to the technology appraisals where myeloma-related subgroups are not included.

6.1.1 First autologous stem cell transplantation

- Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.
- Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.

Evidence: low-moderate quality of evidence

6.1.2 Allogeneic stem cell transplantation

- Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.
- When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:
  - whether the person has chemosensitive disease
  - how many previous lines of treatment they have had
  - whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available
  - how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age
  - the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival
  - improving outcomes with other newer treatments
  - the person's understanding of the procedure and its risks and benefits.
- Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether allogeneic stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients.
No evidence was identified for the outcomes treatment related morbidity, health-related quality of life, adverse events, patient reported outcome measures and patient/carer/family acceptability
When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression free survival to be the most important quality of the evidence was very low to low for all outcomes

11 Managing relapsed myeloma

11.1 first relapse

- Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:
  - the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) […]
- People currently receiving bortezomib monotherapy who do not meet the criteria in the recommendation above should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 (www.nice.org.uk/TA129), based on APEX trial: Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498

11.2 Second autologous stem cell transplant

- Offer a second autologous stem cell transplant to people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
  - completed re-induction therapy without disease progression and
  - had a response duration of more than 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Consider a second autologous stem cell transplant for people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
  - completed reinduction therapy without disease progression and
  - had a response duration of between 12 and 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Be aware that people with relapsed myeloma are more likely to be suitable for a second autologous stem cell transplant if they have:
  - had a good response to the first autologous stem cell transplant
  - a lower International Staging System (ISS) stage
  - not had many prior treatments
  - good overall fitness, based on resilience, frailty and performance status
  - no adverse fluorescence in-situ hybridisation (FISH) results.

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression-free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability,

adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether second autologous stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients with relapsed/refractory myeloma.

Of these, evidence was identified for overall survival and progression-free survival. Evidence was also reported for time to progression in one study. When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression-free survival to be the most important as these are most clinically meaningful.

There was moderate quality evidence for time to progression and very low to moderate quality evidence for overall survival and progression free survival.

11.3 Subsequent therapy

- **Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies**

  Evidence: based on TA 171 Lenalidomid, NICE 2009; www.nice.org.uk/TA171

- **People currently receiving lenalidomide for the treatment of multiple myeloma, but who have not received two or more prior therapies, should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.**

- **Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib, and whose disease has progressed on the last therapy**

  Based on NICE TA 338 (www.nice.org.uk/TA338)

  Please Note: guidanceTA338 has been updated and replaced by NICE technology appraisal guidance 427. (https://www.nice.org.uk/guidance/ta427):

- **Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse; that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.**

Information regarding genetic abnormalities

- ***FISH:*** *Thirty four studies were identified that investigated the prognostic value of FISH. Thirty one studies examined genetic abnormalities in newly diagnosed myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on patient survival (PFS and/or OS) and three studies examined genetic abnormalities in smouldering myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on time to progression to active myeloma.*

  The most common genetic abnormalities assessed were: t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), del(1p), 1q gains, del(p53) and hyperdiploidy.

  (…) The Guideline Committee noted that the evidence had shown the standard risk abnormalities t(11;14) and hyperdiploidy were markers of not having high-risk disease. Because they indicate standard as opposed to high-risk disease, the group made a recommendation to consider the use of FISH to identify these markers as knowing this information can be helpful in discussing prognosis with patients.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 26.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.11.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	**Suchfrage**
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*"[tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab]

#	Suchfrage
	OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
8	((#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.11.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*"[tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
8	(((#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Arcuri LJ, Americo AD.** Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. Ann Hematol 2021;100(3):725-734.

2. **Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R.** Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hematol 2020;99(6):1265-1271.

3. **Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al.** Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2020;6(11):1-8.

4. **Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrovszky F, et al.** Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Sci Rep 2021;11(1):21916.

5. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2019;37(14):1228-1263.

6. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Exellence (NICE); 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. (NICE Guideline; Band 35). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277.

7. **Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al.** Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. Oncotarget 2018;9(34):23704-23717.

8. **Wang Y, Li Y, Chai Y.** Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res 2021;49(8):3000605211038135.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2022-B-230-z

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch ausgesprochen heterogene Krebserkrankung. Erstes Ziel der Behandlung einer symptomatischen Myelompatient*in ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen bzw. der Vermeidung des Entstehens neuer Krankheitsfolgen. Dies erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Bislang ist das MM meist eine inkurable Erkrankung, die Therapie ist überwiegend eine kontinuierliche Therapie.

Das Kollektiv der Patient*innen, die mindestens drei vorherige Therapien einschl. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.

Grundsätzlich ist die Prognose der Patient*innen trotz der Fortschritte, die in den vergangenen Jahren in der Behandlung erzielt wurden, eingeschränkt. Patient*innen, die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär sind, haben eine mediane Überlebensprognose von unter 10 Monaten. Es besteht weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe.

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Selinexor). Bei fortgeschrittenen Rezidiven können auch konventionelle Zytostatika (Bendamustin, Cyclophosphamid, liposomales Doxorubicin) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen zu diesem Thema nur in einzelnen Aspekten, aber nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

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 [1]. 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.

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 [3, 4].

Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelompatient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Neben der Verhinderung einer weiteren Progression ist das langfristige Ziel die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation 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 den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Darüber hinaus hat sich die Nomenklatur aktuell geändert: Noch vor 2 Jahren wurde eine Therapie nach Bortezomib und einem Immunmodulator als Drittlinientherapie bezeichnet. Durch die Integration der Kombinationen Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason und vor allem die Kombination Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason als erste Vierfachtherapie in den Standard der Erstlinientherapie muss die frühere Drittlinientherapie jetzt als Zweitlinientherapie eingesetzt und als solche bezeichnet werden. Transparenter ist hier eine Beschreibung der Art der Vortherapien bzw. ihre Definition anhand der Substanzklassen anstelle einer formalen Definition.

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

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

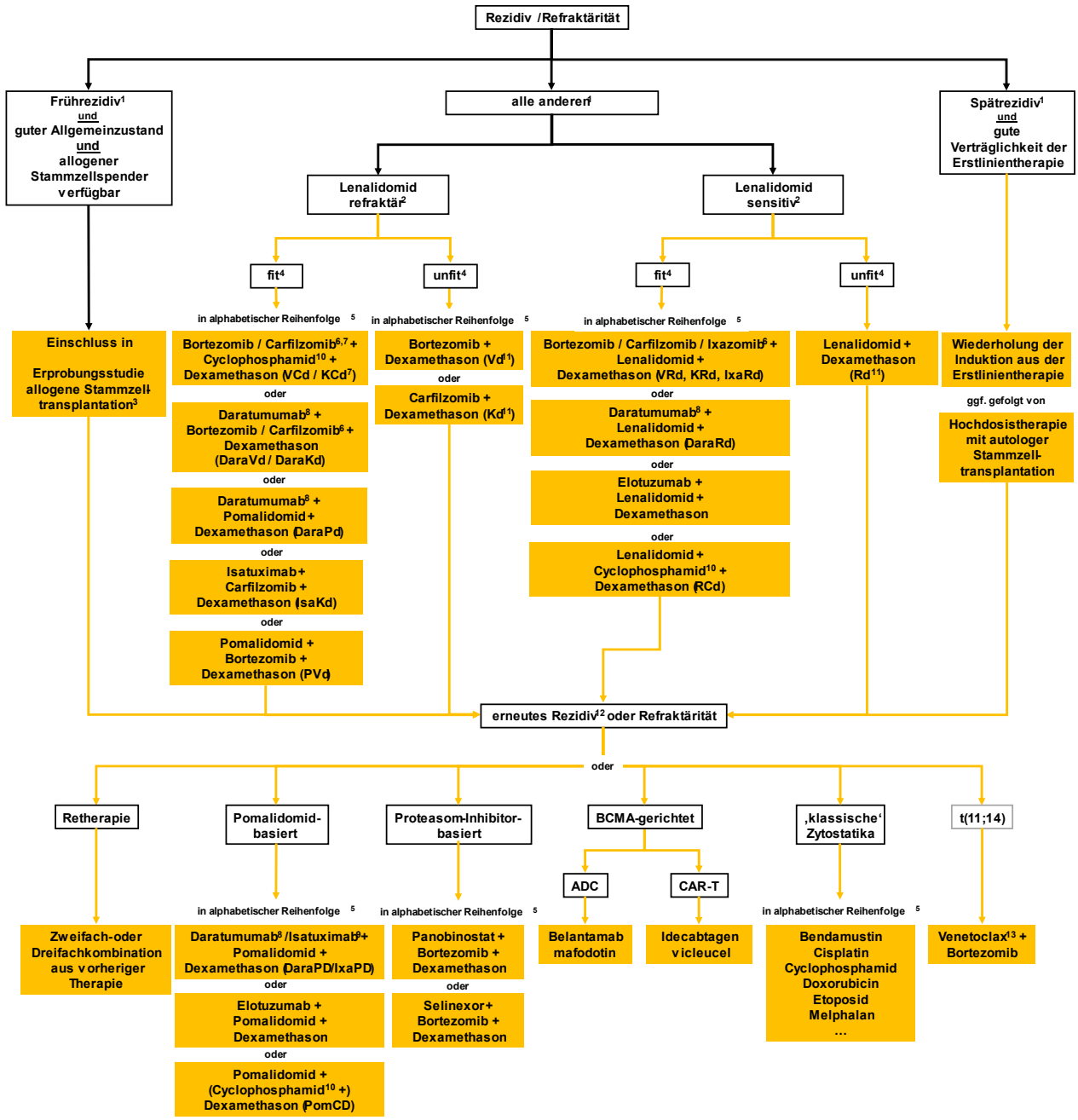
Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, d. h. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombinationen nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie, ggf. einschließlich einer Erhaltungstherapie. Eine Übersicht über die aktuellen Therapieempfehlungen gibt Abbildung 1, untere Zeile:

Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms [1]



1 Kriterien, siehe Text

2 Refraktärität: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende

3 Einschluss in die Erprobungsstudie des G-BA [Link]

4 Definitionen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; Zweifachtherapien sollten unfitten Patient*innen vorbehalten werden;

5 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen, als gleichwertig empfohlenen Optionen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

6 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Proteasom-Inhibitoren in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

7 Carfilzomib kann bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, bereits in dieser Indikation eingesetzt werden.

8 Daratumumab ist auch in der Fixdosierung von 1.800 mg zugelassen

9 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Anti-CD38-Antikörper in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

10 Die Dreifachkombination mit Cyclophosphamid ist optional.

11 Die Abkürzung „d" steht für niedrigdosiertes Dexamethason.

12 Wir verzichten hier auf die frühere Einteilung in „Dritt-, Viert- … linientherapie, da die formale Anzahl der vorherigen Therapien weniger wichtig als die Art der bisher eingesetzten Arzneimittel und Therapiekonzepte ist.

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

[13] Venetoclax/Bortezomib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Die aktuellen Daten für wirksame Therapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid.
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib.
- 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.

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

- Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Patient*innen mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% [5, 6].
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [7].
- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der Zulassungsstudie mit 140 rezidivierten/refraktären Patient*innen und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [8].
- Isatuximab führte bei Patient*innen mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteason-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [9].

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

- Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [10].
- Pomalidomid führte in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [11]. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität.
- Selinexor führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [12].
- Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [13].
- Venetoclax/Bortezomib hat bei Patient*innen mit Nachweis einer Translokation t11;14 eine besonders hohe Wirksamkeit [14].
- Zytostatika: Wirksame ‚klassische' Zytostatika sind Bendamustin [15], Cyclophosphamid, Doxorubicin [16] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Velcade/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation und Plasmazell-Leukämie.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von *„Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben"*, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im obigen Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

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
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
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Sco Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: 10.14694/EDBK_159009
5. 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
6. 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
7. 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
8. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: decabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 384:705-716, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850
9. 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
10. 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

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMID), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben.

11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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