

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Melphalanflufenamid (Pepaxti®)

Oncopeptides AB

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Melflufen	6
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Melflufen	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Schwedische Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
anti-CD38-mAK	Monoklonaler anti-CD38-Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
d. h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
et al.	Et alii
IMiD	Immunmodulierendes Mittel (Immunomodulatory Drug)
inkl.	Inklusive
mAK	Monoklonaler Antikörper
MM	Multiplles Myelom
PI	Proteasom-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RRMM	Rezidiviertes, refraktäres multiples Myelom
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
v. a.	Vor allem
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Melphalanflufenamid
Handelsname:	Pepaxti®
ATC-Code:	L01AA10
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18097477	EU/1/22/1669/001	20 mg	eine Durchstechflasche à 20 mg
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Melphalanflufenamid (nachfolgend Melflufen) ist indiziert in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, die 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 sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen (1).

Das MM ist eine unheilbare hämatoonkologische Erkrankung, die von einer klonalen Verbreitung entarteter Plasmazellen im Knochenmark ausgeht.

Melflufen ist das erste zur Therapie des MM zugelassene Präparat aus der Klasse der Peptid-Wirkstoff-Konjugate, das mittels seines innovativen Wirkmechanismus die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression nutzt, um nach Abspaltung des Peptidanteils bevorzugt in den Myelomzellen eine hohe Konzentration der zytotoxisch wirksamen Substanzen zu erreichen. Zusätzlich zur zytotoxischen Wirkung wurde für Melflufen eine Hemmung der Zellmigration und tumorassoziierten Angiogenese nachgewiesen. Zudem überwindet Melflufen die durch p53-Mangel vermittelte Resistenz in Myelom-Zelllinien, einen häufigen Mechanismus der Resistenz gegen Antimyelom-Therapien.

Das zu bewertende Arzneimittel Melflufen besteht chemisch aus den Komponenten Melphalan und dem Peptid-Carrier p-Fluorophenylalanin (Abbildung 2-1).

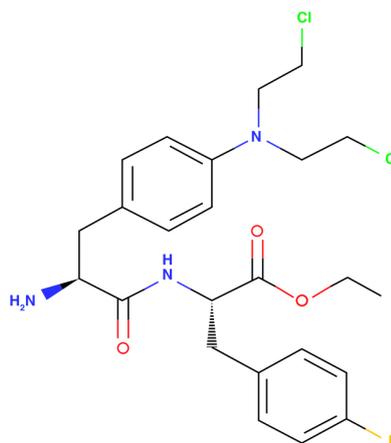


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Melflufen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Seine lipophilen Eigenschaften ermöglichen eine schnelle, passive Aufnahme durch Zellmembranen und führen zu einer schnellen und umfassenden Verteilung in Gewebe und Zellen (2, 3).

Nach der Aufnahme in die Zelle erfolgt die intrazelluläre Metabolisierung von Melflufen entweder durch Aminopeptidasen direkt zu Melphalan unter Freisetzung des Peptid-Carriers p-Fluorophenylalanin oder durch Esterhydrolyse zu Desethyl-Melflufen. Der Metabolit Desethyl-Melflufen kann wiederum durch Aminopeptidasen zu Melphalan hydrolysiert werden (4, 5) (Abbildung 2-1). Aminopeptidasen werden bei verschiedenen Krebsarten, darunter auch beim MM, überexprimiert, weshalb sie zur Erhöhung der Wirksamkeit in Myelomzellen genutzt werden können (3, 6, 7).

Die fortlaufende intrazelluläre Spaltung von Melflufen in Melphalan und p-Fluorophenylalanin führt zu einer Akkumulation des hydrophilen Melphalan in der Zelle. Durch intrazellulären Abbau von Melflufen wird der Konzentrationsgradient aufrechterhalten, der die weitere Diffusion von Melflufen in die Zelle erlaubt. Somit verfolgt Melflufen einen neuartigen Ansatz, indem es die erhöhte Aminopeptidase-Expression nutzt, um ein starkes zytotoxisches Agens in die Myelomzellen zu leiten und dort zu akkumulieren (3, 6, 8). Die selektive Aktivität von Melflufen steigt dabei mit der pathologischen Up-Regulation der Aminopeptidase-Expression in Myelomzellen (3-5). Die hohe intrazelluläre Konzentration von Melphalan nach Melflufengabe konnte in verschiedenen Zellmodellen nachgewiesen werden (2).

Der Metabolit Melphalan ist ein Alkylanz aus der Gruppe der Stickstoff-Lost-Verbindungen. Sein zytotoxischer Effekt beruht auf einer Quervernetzung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) im Zellkern. Dies führt zur Hemmung der DNS-Replikation und anschließend zur Apoptose der Zelle (2, 3) (Abbildung 2-2).

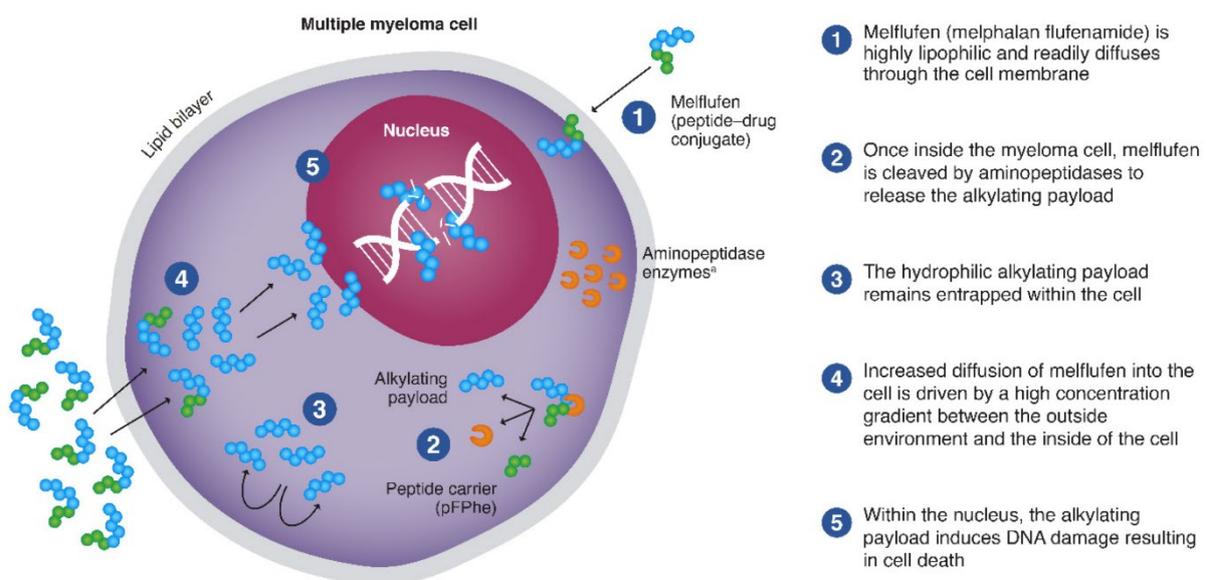


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Melflufen

Quelle: (9)

Zusätzlich zur DNS-Alkylierung wurde in präklinischen Studien unter Melflufen eine Hemmung der Zellmigration und tumorassoziierten Angiogenese nachgewiesen (2, 3).

Pharmakodynamisch spielen bei der hohen Wirksamkeit von Melflufen neben dem intrazellulär hochkonzentriert vorliegenden Melphalan auch unverändertes Melflufen und sein Metabolit Desethyl-Melflufen eine entscheidende Rolle. In-vitro-Daten zeigen, dass nach Melflufen-Exposition neben Melphalan intrazellulär auch nicht kovalent gebundenes Melflufen und sein Desethyl-Metabolit (Desethyl-Melflufen) vorhanden sind. Sowohl Melflufen als auch sein Desethyl-Metabolit alkylieren in vitro die DNS in etwa gleichem Maße wie Melphalan (10). Diese Daten zeigen, dass sowohl Melflufen als auch Desethyl-Melflufen therapeutische Komponenten sind, die in ihren nicht umgewandelten Formen eine eigene Aktivität besitzen.

Darüber hinaus deuten vergleichende In-vitro-Studien darauf hin, dass Melflufen gegenüber Melphalan qualitative zytotoxische Wirksamkeitsvorteile aufweist, die in der Klinik, beispielsweise bei Patienten mit tumorbedingten p53-Mutationen bzw. -Deletionen, ein effizienteres Tumoransprechen erreichen könnten (2, 11).

Unter Stressbedingungen reguliert das Protein p53 das Zellwachstum, indem es Apoptose und DNS-Reparatur fördert. Wenn p53 mutiert, verliert es seine Funktion, was zu pathologischer Zellproliferation und Tumorprogression führt. Eine mit einer p53-Mutation verbundene Aggregation wurde in verschiedenen Krebsgeweben beobachtet und fördert nachweislich das Tumorstadium (12). Therapeutisch führt ein p53-Mangel häufig zur Resistenz gegen Antimyelom-Therapie. Unter einer Melflufen-Behandlung wurde bei multiplen Myelomzellen mit fehlender oder beeinträchtigter p53-Funktionalität hingegen eine anhaltende zytotoxische Aktivität nachgewiesen (6-8).

Melflufen zeigte sowohl in vitro als auch in vivo eine bessere Anti-Tumoraktivität als Melphalan. Zwei einarmige Studien mit Melflufen (Studien O-12-M1 und OP-106 [HORIZON]) und eine vergleichende Studie mit Pomalidomid im Kontrollarm (Studie OP-103 [OCEAN]) zeigten unter Berücksichtigung der Verringerung der Wirksamkeit von Therapien in späteren Therapielinien beim RRMM im historischen Vergleich mit alkylierenden Wirkstoffen eine deutlich höhere Wirksamkeit von Melflufen. Darüber hinaus war Melflufen in den Studien OP-103 und OP-106 auch bei Patienten wirksam, die auf Alkylanzien refraktär waren (10).

Melflufen unterscheidet sich somit deutlich von der therapeutischen Einheit Melphalan.

Zusammenfassung

Die gute Wirksamkeit von Melflufen resultiert aus verschiedenen Komponenten seines Wirkmechanismus.

Durch seine lipophilen Eigenschaften wird Melflufen passiv in Zellen aufgenommen und nutzt die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression, um nach Abspaltung des Peptidanteils bevorzugt in den Myelomzellen eine besonders hohe Konzentration der zytotoxisch wirksamen Substanzen zu erreichen.

In präklinischen Studien wurde neben der zytotoxischen Melphalan-Wirkung eine zusätzliche Hemmung der Zellmigration und tumorassoziierten Angiogenese nachgewiesen.

Melflufen und sein Desethyl-Melflufen-Metabolit haben zudem eine mit Melphalan vergleichbare eigene DNS-alkylierende Wirkung und liegen ebenfalls am Wirkort vor.

Melflufen überwindet die durch p53-Mangel vermittelte Resistenz in Myelom-Zelllinien, einen häufigen Mechanismus der Resistenz gegen Antimyelom-Therapien.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von erwachsenen Patienten, die mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem 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 sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	nein	17.08.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Pepaxti® (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
nicht zutreffend	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für den Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 stammen aus der Fachinformation von Pepaxti® sowie aus einer unsystematischen Literaturrecherche (Stand: 09.08.2022) (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti®20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
2. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, Spira J, Paba-Prada C, Munshi N, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(11):3019-31.
3. 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.
4. Gullbo J, Wickstrom M, Tullberg M, Ehrsson H, Lewensohn R, Nygren P, et al. Activity of hydrolytic enzymes in tumour cells is a determinant for anti-tumour efficacy of the melphalan containing prodrug J1. *J Drug Target*. 2003;11(6):355-63.
5. Wickström M, Viktorsson K, Lundholm L, Aesoy R, Nygren H, Sooman L, et al. The alkylating prodrug J1 can be activated by aminopeptidase N, leading to a possible target directed release of melphalan. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(9):1281-90.
6. 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.
7. Hitzerd SM, Verbrugge SE, Ossenkuppele G, Jansen G, Peters GJ. Positioning of aminopeptidase inhibitors in next generation cancer therapy. *Amino Acids*. 2014;46(4):793-808.
8. Wickstrom M, Larsson R, Nygren P, Gullbo J. Aminopeptidase N (CD13) as a target for cancer chemotherapy. *Cancer Sci*. 2011;102(3):501-8.
9. Mateos M-V, Bladé J, Brinchen S, Ocio EM, Efebera Y, Pour L, et al. Melflufen: A Peptide–Drug Conjugate for the Treatment of Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3120.
10. Oncopeptides AB. Response to Major Objections – NAS Status, EMEA/H/C/005681, Melphalan flufenamide powder for concentrate for solution for infusion. 2022.
11. Oncopeptides AB. Annex 5.23, 1.2.23 Claim of New Active Substance Status in the Union. 2021.
12. Kanapathipillai M. Treating p53 Mutant Aggregation-Associated Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(6).