



IQWiG-Berichte – Nr. 1482

Melphalanflufenamid (multiples Myelom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-104
Version: 1.0
Stand: 23.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Melphalanflufenamid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.10.2022

Interne Auftragsnummer

A22-104

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Christiane Balg
- Reza Fathollah-Nejad
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Mattea Patt
- Regine Potthast

Schlagwörter

Melflufen, Melphalan-Flufenamid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03151811

Keywords

Melflufen, Melphalan-Flufenamide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03151811

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Melphalanflufenamid (in Kombination mit Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.26
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27
I 6 Literatur	I.29
I Anhang A Suchstrategien	I.32
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.33

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid + Dexamethason.....	I.6
Tabelle 3: Melphalanflufenamid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid + Dexamethason.....	I.14
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Melphalanflufenamid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Melphalanflufenamid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	I.20
Tabelle 7: Melphalanflufenamid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	Triple-class refractory (drei Klassen refraktär)
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Melphalanflufenamid (in Kombination mit Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (im Folgenden Melphalanflufenamid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen</p>	<p>Eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^d <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. c. 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 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. d. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU erläutert, dass für das zuvor geplante Anwendungsgebiet von Melphalanflufenamid + Dexamethason, nicht aber für das später zugelassene, aktuelle Anwendungsgebiet ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA in Anspruch genommen wurde. 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.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl verschiedener Therapieoptionen und unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation der randomisiert kontrollierten Studie (RCT) OCEAN (OP-103) für seine Bewertung heran. Zusätzlich legt der pU unter weiteren Untersuchungen die 1-armige Zulassungsstudie von Melphalanflufenamid + Dexamethason, HORIZON (OP-106) ergänzend vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Vom pU vorgelegte Studie OCEAN

Die Studie OCEAN ist eine noch laufende, offene RCT, in der Melphalanflufenamid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem, refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 4 vorherige Therapielinien erhalten haben, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie 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. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und solche, die vorher schon einmal Pomalidomid erhalten hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

495 Patientinnen und Patienten wurden zu einer Behandlung mit Melphalanflufenamid + Dexamethason (n = 246) oder mit Pomalidomid + Dexamethason (n = 249) randomisiert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (z. B. Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung). Die Anwendung von Pomalidomid entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Dosierung von Melphalanflufenamid und Dexamethason erfolgte teilweise abweichend von den Vorgaben der Fachinformation. Beispielsweise ist für Melphalanflufenamid 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. Die Dexamethason-Dosis kann nach Angaben in der Fachinformation von Pomalidomid bei Patientinnen und Patienten ≤ 75 Jahre z. B. bei Auftreten von Toxizität bis auf 10 mg reduziert werden. In der Studie OCEAN war dies bei den < 75-Jährigen nur bis zu einer Dosis von 12 mg möglich.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie OCEAN

Die Einschlusskriterien der Studie OCEAN sind in Bezug auf die Vortherapien der Patientinnen und Patienten teilweise weiter bzw. enger gefasst als es die Vorgaben zur Anwendung von Melphalanflufenamid + Dexamethason oder Pomalidomid + Dexamethason gemäß Fachinformationen vorsehen. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, die Teilpopulation der Studie OCEAN zu betrachten, die auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid + Dexamethason zugeschnitten ist. Die vom pU betrachtete Teilpopulation umfasst insgesamt 22 Patientinnen und Patienten: 12 im Melphalanflufenamid + Dexamethason-Arm, 10 im Pomalidomid + Dexamethason-Arm. Für diese Patientinnen und Patienten legt der pU im Dossier Auswertungen vor.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OCEAN nicht umgesetzt

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.

Die einheitliche Gabe von Pomalidomid + Dexamethason im Vergleichsarm der Studie OCEAN begründet der pU damit, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der deutschen Versorgungsrealität mit dieser Wirkstoffkombination behandelt wird.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. So beschreibt der pU selbst, dass neben Pomalidomid-basierten Therapieschemata auch Daratumumab den Standard der Therapie des rezidivierten, refraktären multiplen Myeloms ab der dritten Therapielinie darstellt, was sich nach seinen Angaben sowohl in den nationalen als auch in internationalen Leitlinienempfehlungen zeige. Zudem erläutert der pU, dass ab der vierten Therapielinie ca. 30 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten in Frankreich, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer Zwei- oder Dreifachkombination erhalten; laut dem vom pU genannten MYRIAM-Register lag in den Jahren von 2017 bis 2021 der Anteil Pomalidomid-basierter Therapieschemata in der vierten Therapielinie bei 35,1 % und in der fünften Therapielinie bei 44,4 %. Demnach erhält die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nach der dritten Therapielinie andere, nicht Pomalidomid-basierte Therapien. Auch wird in der vom pU genannten aktuellen S3-Leitlinie (2022) für die Therapie des 1. bis 3. Rezidivs zudem beschrieben, dass für körperlich fitte Patientinnen und Patienten – dies ist in der Studie OCEAN der Fall – der Zusatznutzen einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination überwiegt.

Insgesamt geht aus den vom pU aufgeführten Quellen zwar hervor, dass Pomalidomid-basierte Therapieschemata eine von mehreren Optionen zur Therapie von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Inwieweit die Gabe von Pomalidomid + Dexamethason für die in die Studie OCEAN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Vortherapie und Ausprägung und Dauer des Ansprechens die am besten geeignete Therapie darstellt, begründet der pU nicht hinreichend. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte man der Prüffärztin oder dem Prüfarzt in der Studie somit gegebenenfalls eine Auswahl aus mehreren Therapieoptionen zur Verfügung stellen müssen.

Unabhängig davon, dass die Studie OCEAN nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, zeigen sich in den vorgelegten Ergebnissen für die Teilpopulation weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid + Dexamethason.

Vom pU als supportive Evidenz vorgelegte Studie HORIZON

Bei der Studie HORIZON handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie mit Melphalanflufenamid + Dexamethason. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem, refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorherige Therapielinien erhalten haben, darunter ein immunmodulatorisches Mittel und einen Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie refraktär gegenüber Pomalidomid und / oder einem monoklonalen CD38-Antikörper gewesen sein. Im Dossier legt der pU Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die dreifach refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem

immunmodulatorischen Mittel, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen CD38-Antikörper waren (vom pU als TCR[Triple-class refractory]-Population bezeichnet) vor.

Die Studie HORIZON und die vorgelegten Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sich aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Fazit

Insgesamt erlauben die vom pU vorgelegten Daten keinen Vergleich von Melphalanflufenamid + Dexamethason mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Melphalanflufenamid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason.

Tabelle 3: Melphalanflufenamid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen</p>	<p>Eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^d <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Tabelle 3: Melphalanflufenamid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>c. 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 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.</p> <p>d. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (im Folgenden Melphalanflufenamid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen</p>	<p>Eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^d <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. c. 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 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. d. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU erläutert, dass für das zuvor geplante Anwendungsgebiet von Melphalanflufenamid + Dexamethason, nicht aber für das später zugelassene, aktuelle Anwendungsgebiet ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA in Anspruch genommen wurde. 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.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl verschiedener Therapieoptionen und unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Melphalanflufenamid (Stand zum 11.07.2022)
- bibliografische Recherchen zu Melphalanflufenamid (letzte Suche am 11.07.2022)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Melphalanflufenamid (letzte Suche am 11.07.2022)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Melphalanflufenamid (letzte Suche am 11.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Melphalanflufenamid (letzte Suche am 17.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU bei seiner Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) die Studie OCEAN (OP-103) [2-8] und zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation für seine Bewertung heran. Die vom pU vorgelegten Daten der Teilpopulation sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie nicht umgesetzt ist (siehe Erläuterung im untenstehenden Textabschnitt „Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OCEAN nicht umgesetzt“).

Um zusätzliche bewertungsrelevante Evidenz zu identifizieren, sucht der pU nach weiteren Untersuchungen jeglichen Studientyps außer RCTs. Der pU identifiziert die 1-armige Zulassungsstudie von Melphalanflufenamid + Dexamethason, HORIZON (OP-106) [9,10] und legt die Ergebnisse dieser Studie ergänzend vor. Die Studie HORIZON ist aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Da somit keine relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen, wird auf die Prüfung der Vollständigkeit verzichtet.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die fehlende Eignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie OCEAN

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU eingeschlossene RCT OCEAN.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Melphalanflufenamid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OCEAN	RCT, offen. parallel	<p>Erwachsene mit rezidiviertem, refraktärem multiplem Myelom^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 bis 4 vorherige Therapielinien (darunter sowohl Lenalidomid als auch ein PI) ▪ refraktär oder rezidiviert und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie^c und Lenalidomid (≥ 10 mg)^d innerhalb der letzten 18 Monate vor Randomisierung ▪ Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie ▪ Lebenserwartung ≥ 6 Monate ▪ ECOG-PS ≤ 2 	<p>Melphalanflufenamid + Dexamethason (N = 246)</p> <p>Pomalidomid + Dexamethason (N = 249)</p> <p>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melphalanflufenamid + Dexamethason (n = 12) ▪ Pomalidomid + Dexamethason (n = 10) <p>davon PRO-Population^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melphalanflufenamid + Dexamethason (n = 5) ▪ Pomalidomid + Dexamethason (n = 2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis 21 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression^f, nicht akzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, Tod oder Studienabbruch ▪ Beobachtung: endpunkt-spezifisch, maximal für Gesamtüberleben bis zu 24 Monate nach Krankheitsprogression oder Beginn einer Folgetherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienabbruch 	<p>108 Studienzentren in Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, Israel, Litauen, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2017–laufend^g</p> <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 03.02.2021^h 	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Melphalanflufenamid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. In der Studie OCEAN entsprach ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der zugelassenen Population für Melphalanflufenamid + Dexamethason. Für das Dossier betrachtet der pU die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nach Angaben des pU der Zielpopulation von Melphalanflufenamid + Dexamethason entspricht.</p> <p>c. refraktär wurde wie folgt definiert: kein Ansprechen während der Therapie oder progredient innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis</p> <p>d. progredient während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss des Lenalidomid-haltigen Therapieregimes (nach mind. 2 Zyklen Lenalidomid mit mind. 14 Dosen pro Zyklus)</p> <p>e. Erhebung von PROs für Patientinnen und Patienten, die ab Studienprotokoll-Version 4.0 (4.1 für PROs der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität) in die Studie eingeschlossen wurden. Die PRO-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation, für die PRO-basierte Erhebungen für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität verfügbar sind.</p> <p>f. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte auf Grundlage der IMWG-Kriterien [11].</p> <p>g. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, das voraussichtliche Studienende ist gemäß Angaben in Modul 4 A für 09/2024 geplant.</p> <p>h. Es wird davon ausgegangen, dass der Datenschnitt vom 03.02.2021 die geplante finale PFS-Analyse ist, welche nach dem Auftreten von 339 PFS-Ereignissen geplant war. Durchgeführt wurde die Analyse nach 355 Ereignissen. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, dass der 07.05.2020 das Datum des letzten Dateneintrags für diesen Datenschnitt sei. In den Studienunterlagen zum Datenschnitt vom 03.02.2021 dagegen wird der 07.05.2021 als Datum für das „Database Date“ genannt und als Datum beschrieben, bis zu dem Protokollverletzungen nachgetragen wurden, die bis zum Datenschnitt am 03.02.2021 erfolgt sind. Weiterhin macht der pU in seinem Dossier inkonsistente Angaben zum Zeitpunkt (Datum) von Datenschnitten bzw. „Database Dates“ (siehe dazu nachfolgenden Abschnitt).</p> <p>CSR: Studienbericht; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMWG: International Myeloma Working Group; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; PRO: Patienten-berichteter Endpunkt; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
 Melphalanflufenamid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrsseitige
 Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
OCEAN	<p><u>Melphalanflufenamid:</u> 40 mg, i. v., Tag 1 eines jeden Zyklus (Dauer eines Behandlungszyklus: 28 Tage) + <u>Dexamethason</u>, oral: Patientinnen und Patienten < 75 Jahre: 40 mg Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg Tag 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus (Dauer eines Behandlungszyklus: 28 Tage)</p>	<p><u>Pomalidomid:</u> 4 mg, oral, Tag 1 bis 21 eines jeden Zyklus (Dauer eines Behandlungszyklus: 28 Tage) + <u>Dexamethason</u>, oral: Patientinnen und Patienten < 75 Jahre: 40 mg Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg Tag 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus (Dauer eines Behandlungszyklus: 28 Tage)</p>
<p><u>Dosisanpassungen:</u> Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und –abbruch aufgrund von Toxizität möglich^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melphalanflufenamid-Dosisreduktionsschritte: 1. auf 30 mg, 2. auf 20 mg; Behandlungsabbruch^b bei Behandlungsunterbrechung von mehr als 28 Tagen oder keine Reduktion mehr möglich ▪ Pomalidomid-Dosisreduktionsschritte: 1. auf 3 mg, 2. auf 2 mg, 3. auf 1 mg; Behandlungsabbruch^b bei Behandlungsunterbrechung von mehr als 28 Tagen oder keine Reduktion mehr möglich ▪ Dexamethason-Dosisreduktionsschritte: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Initialdosis 40 mg: 1. auf 20 mg, 2. auf 12 mg ▫ bei Initialdosis 20 mg: 1. auf 12 mg, 2. auf 8 mg 		
<p>Vorbehandlung^c Erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 vorausgegangene Therapielinien inkl. Lenalidomid und einem PI und Refraktärität (refraktär oder rezidiert und refraktär) gegenüber der letzten Therapielinie und Lenalidomid (≥ 10 mg) verabreicht innerhalb der letzten 18 Monate vor Randomisierung <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung mit Pomalidomid ▪ vorherige zytotoxische Therapien innerhalb von 3 Wochen (6 Wochen bei Nitrosoharnstoffen), IMiDs, PIs und / oder Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Randomisierung ▪ andere Prüfpräparate innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ▪ periphere Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor Therapiebeginn ▪ vorherige allogene Stammzelltransplantation mit aktiver Graft-versus-Host-Erkrankung ▪ größerer chirurgischer Eingriff oder Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn 		
<p>Begleitbehandlung Erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Patientinnen und Patienten im gebärfähigen Alter: Kontrazeption erforderlich ▪ antimikrobielle Prophylaxe bei CMV-Infektion und Neutropenien ▪ Pneumocystis-Prophylaxe ▪ Pomalidomid + Dexamethason-Arm: antithrombotische Prophylaxe erforderlich ▪ Melphalanflufenamid + Dexamethason-Arm: antiemetische Prophylaxe ▪ Bisphosphonat-Therapie, wenn indiziert <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien zur Behandlung des multiplen Myeloms ▪ Kortikosteroide > 10 mg Prednison pro Tag (oder Prednisolon-Äquivalent)^d für nicht maligne Erkrankungen (z. B.: Asthma, entzündliche Darmerkrankung) ▪ Bestrahlung zur Behandlung von Knochenschmerzen eingeschränkt erlaubt^e 		

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
 Melphalanflufenamid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige
 Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Bei Behandlungsunterbrechung eines Wirkstoffs kann der jeweils andere Wirkstoff des Behandlungsarms weitergeführt werden. b. Weiterbehandlung nach Rückgang des UEs im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers und in Absprache mit dem medizinischen Monitor möglich, wenn die Patientin oder der Patient deutlich von der Therapie profitiert. c. Angaben zu Gesamtpopulation der Studie; für die vom pU ausgewertete Teilpopulation gelten darüber hinaus folgende Kriterien: mindestens 3 vorherige Therapielinien, refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie; bei vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen d. Prednison bis zu 10 mg oral täglich oder dessen Äquivalent zur Symptombehandlung von Komorbiditäten war erlaubt (bei stabiler Dosis ≥ 7 Tage vor Therapiebeginn) e. Bestrahlung eines eingeschränkten Bereichs einer bereits vorhandenen Läsion konnte in Absprache mit und nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor in Erwägung gezogen werden anti-CD38-mAK: monoklonaler CD38-Antikörper; CMV: Cytomegalievirus; IMiD: Immunmodulatorisches Mittel; i. v.: intravenös; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Studie OCEAN ist eine noch laufende, offene RCT, in der Melphalanflufenamid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem, refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 4 vorherige Therapielinien erhalten haben, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie 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. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und solche, die vorher schon einmal Pomalidomid erhalten hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

495 Patientinnen und Patienten wurden zu einer Behandlung mit Melphalanflufenamid + Dexamethason (n = 246) oder mit Pomalidomid + Dexamethason (n = 249) randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren das Alter (≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre), die Anzahl der vorherigen Therapien (2 vs. 3 bis 4) und das International Staging System(ISS)-Stadium (I vs. \geq II).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (z. B. Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung). Die Anwendung von Pomalidomid entsprach dabei den Vorgaben der Fachinformation [12]. 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. Für diese Anfangsdosis von Melphalanflufenamid waren in der Studie OCEAN bei Auftreten von Toxizität 2 Dosisreduktionsschritte, bis zu einer Dosierung von 20 mg, möglich (siehe Tabelle 6). Gemäß Fachinformation ist noch ein 3. Dosisreduktionsschritt, bis zu einer Dosierung von 15 mg, vorgesehen, bevor Melphalanflufenamid dauerhaft abgesetzt werden muss [13]. Die Dexamethason-Dosis kann nach Angaben in der Fachinformation von Pomalidomid [12] bei Patientinnen und Patienten ≤ 75 Jahre z. B. bei Auftreten von Toxizität bis auf 10 mg reduziert werden. In der Studie OCEAN war dies bei den < 75-Jährigen nur bis zu einer Dosis von 12 mg möglich.

Nach Abbruch von Dexamethason konnte die Behandlung mit der jeweils verbliebenen Wirkstoffkomponente (Melphalanflufenamid oder Pomalidomid) nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes fortgeführt werden. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie OCEAN

Die Einschlusskriterien der Studie OCEAN sind in Bezug auf die Vortherapien der Patientinnen und Patienten teilweise weiter bzw. enger gefasst als es die Vorgaben zur Anwendung von Melphalanflufenamid + Dexamethason oder Pomalidomid + Dexamethason gemäß Fachinformationen [12,13] vorsehen. So konnten in die Studie OCEAN einerseits auch Patientinnen und Patienten mit 2 Vortherapien (anstelle von mindestens 3 Vortherapien) sowie ohne Vorgabe zum zeitlichen Abstand einer vorherigen Stammzelltransplantation zur Progression eingeschlossen werden. Andererseits war in den Einschlusskriterien der Studie OCEAN vorgesehen, dass die Patientinnen und Patienten in der Vortherapie den Wirkstoff Lenalidomid aus der Wirkstoffklasse der immunmodulatorischen Mittel erhalten haben mussten, während die Zulassung von Melphalanflufenamid sich bezüglich der Vortherapie nicht auf Wirkstoffe, sondern auf Wirkstoffklassen bezieht.

Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, die Teilpopulation der Studie OCEAN zu betrachten, die auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid + Dexamethason zugeschnitten ist. Die Teilpopulation umfasst nach Angaben des pU somit erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

Die vom pU betrachtete Teilpopulation umfasst insgesamt 22 Patientinnen und Patienten: 12 im Melphalanflufenamid + Dexamethason-Arm, 10 im Pomalidomid + Dexamethason-Arm. Für diese Patientinnen und Patienten legt der pU im Dossier Auswertungen vor.

Angaben zu Datenschnitten

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 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OCEAN nicht umgesetzt

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.

Die einheitliche Gabe von Pomalidomid + Dexamethason im Vergleichsarm der Studie OCEAN begründet der pU damit, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der deutschen Versorgungsrealität mit dieser Wirkstoffkombination behandelt wird.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. So beschreibt der pU selbst, dass neben Pomalidomid-basierten Therapieschemata auch Daratumumab den Standard der Therapie des rezidivierten, refraktären multiplen Myeloms ab der dritten Therapielinie darstellt, was sich nach seinen Angaben sowohl in den nationalen als auch in internationalen Leitlinienempfehlungen zeige [14-20]. Zudem erläutert der pU, dass ab der vierten Therapielinie ca. 30 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten in Frankreich, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer Zwei- oder Dreifachkombination erhalten [21]; laut dem vom pU genannten MYRIAM-Register [22] lag in den Jahren von 2017 bis 2021 der Anteil Pomalidomid-basierter Therapieschemata in der vierten Therapielinie bei 35,1 % und in der fünften Therapielinie bei 44,4 %. Demnach erhält die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nach der dritten Therapielinie andere, nicht Pomalidomid-basierte Therapien. Auch wird in der vom pU genannten aktuellen S3-Leitlinie (2022) [23] für die Therapie des 1. bis 3. Rezidivs zudem beschrieben, dass für körperlich fitte Patientinnen und Patienten – dies ist in der Studie OCEAN der Fall – der Zusatznutzen einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination überwiegt.

Des Weiteren legt der pU im Dossier dar, dass für die heterogene Patientenpopulation mit dreiklassenrefraktärem multiplem Myelom kein fester Behandlungsstandard existiere und eine patientenindividuell optimierte Therapie auszuwählen sei. Die Therapieentscheidung müsse individuell bezüglich Refraktärität, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Unverträglichkeiten sowie Therapiezielen beurteilt werden. Aus Sicht des pU liegt demzufolge keine Gleichwertigkeit der verschiedenen Therapieoptionen für die einzelne Patientin / den einzelnen Patienten vor. In dem Zusammenhang verweist der pU auf in verschiedenen Leitlinien genannte Behandlungsoptionen [14,15,20,24,25], gemäß denen unter anderem die wiederholte Therapie mit zuvor eingesetzten Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen oder Best supportive Care infrage kämen.

Insgesamt geht aus den vom pU aufgeführten Quellen zwar hervor, dass Pomalidomid-basierte Therapieschemata eine von mehreren Optionen zur Therapie von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Inwieweit die Gabe von Pomalidomid + Dexamethason für die in die Studie OCEAN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Vortherapie und Ausprägung und Dauer des Ansprechens die am besten geeignete Therapie darstellt, begründet der pU nicht hinreichend. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte man der Prüferin oder dem Prüfer in der Studie somit gegebenenfalls eine Auswahl aus mehreren Therapieoptionen zur Verfügung stellen müssen.

Unabhängig davon, dass die Studie OCEAN nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, zeigen sich in den vorgelegten Ergebnissen für die Teilpopulation weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid + Dexamethason.

Vom pU als supportive Evidenz vorgelegte Studie HORIZON

Bei der Studie HORIZON handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie mit Melphalanflufenamid + Dexamethason. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem, refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorherige Therapielinien erhalten haben, darunter ein immunmodulatorisches Mittel und einen Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie refraktär gegenüber Pomalidomid und / oder einem monoklonalen CD38-Antikörper gewesen sein. Im Dossier legt der pU Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die dreifach refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem immunmodulatorischen Mittel, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen CD38-Antikörper waren (vom pU als TCR[Triple-class refractory]-Population bezeichnet) vor.

Die Studie HORIZON und die vorgelegten Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sich aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Fazit

Insgesamt erlauben die vom pU vorgelegten Daten keinen Vergleich von Melphalanflufenamid + Dexamethason mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen), liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Melphalanflufenamid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Melphalanflufenamid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Melphalanflufenamid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit multiple Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen	Eine patientenindividuelle Therapie ^{b, c} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^d unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: Melphalanflufenamid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>c. 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 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.</p> <p>d. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie OCEAN und unterstützend der Ergebnisse der Studie HORIZON einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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.
3. Oncopeptides AB. PRO Reporting for the OP-103 OCEAN TRIAL (Version 1.0). 2021.
4. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie OCEAN). 2022.
5. Oncopeptides AB. A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide [online]. 2022 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811>.
6. Oncopeptides AB. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003517-95.
7. Schjesvold FH, Dimopoulos M-A, 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. *The Lancet Haematology* 2022; 9(2): e98-e110. [https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1).
8. European Medicines Agency. Assessment report. Pepaxti; International non-proprietary name: melphalan flufenamide; Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000 [online]. 2022 [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Richardson PG, Oriol A, Larocca A et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2021; 39(7): 757-767. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.20.02259>.
10. Oncopeptides AB. NCT 02963493 - A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (HORIZON) [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022].
11. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117(18): 4691-4695. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-10-299487>.

12. Bristol Myers Squibb. IMNOVID: Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Oncopeptides AB. Pepaxti 20 mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom [online]. 2018 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Leitlinie Kurzversion 1.0. 2022.
16. Chaplin F. Updated ESMO Clinical Practice Guidelines. 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/updated-esmo-clinical-practice-guidelines>.
17. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. Mayo Clin Proc 2017; 92(4): 578-598. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.003>.
18. Mayo Clinic. Treatment of Relapsed Myeloma – Mayo Consensus (v6) [online]. 2020 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5ebc6d766a179e3b0e30c8d0/1589407097177/Treatment-of-Relapsed-Myeloma+rev7_May2020.pdf.
19. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017; 28(suppl_4): iv52-iv61. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma, Version 1.2022, August 16, 2021. 2021.
21. Goldschmidt H, Gordon C, Moreau P et al. Use of Pomalidomide-based Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Four European Countries - Findings From PREAMBLE [online]. 2019 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/267022/philippe.moreau.use.of.pomalidomide-based.regimens.in.relapsed.refractory.html>.
22. iOMedico. MYRIAM - Myeloma Registry Platform Quarterly Report Database cut: 31.12.2021. 2022.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Leitlinie Langversion 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 29.11.2022].

24. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(3): 309-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
25. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22(3): e105-e118. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30756-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30756-7).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Melphalanflufenamid

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
melflufen OR melphalan flufenamide

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
melflufen* OR (melphalan flufenamide)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
melflufen OR melphalan flufenamide

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation:

- *Einleitung und Überwachung der Behandlung durch im MM erfahrenen Arzt; Anwendung und Rekonstitution durch medizinisches Fachpersonal*
- *Infrastruktur, Lagerung, Entsorgung*
 - *Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C), vor Licht schützen*
 - *Nach Verdünnung maximal sechs Stunden im Kühlschrank (2 – 8 °C) zu lagern*
- *Verabreichung und Dosierung*
 - *Zubereitung unter aseptischen Bedingungen*
 - *Vor Verabreichung Pulver in 5 %-iger Glucoselösung lösen und danach mit 0,9 %-iger Natriumchloridlösung verdünnen*
 - *Empfohlene Dosis als 30-minütige Infusion über zentralvenösen Zugang:*
 - *Patienten > 60 kg: 40 mg*
 - *Patienten ≤ 60 kg: 30 mg*
 - *Anwendung an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus*
 - *Im Falle einer Überdosierung sind gastrointestinale und hämatologische Ereignisse wahrscheinlich. Patienten sind über mindestens vier Wochen lang mittels wöchentlichen Blutbilds zu überwachen. Bei Bedarf sollte eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden.*
- *Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil und während der Stillzeit*
- *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*
 - *Die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Sollte die Anzahl eine kritische Schwelle unterschreiten, ist die Therapie so lange auszusetzen bis sich die Anzahl wieder erholt hat und ggf. ist die Dosis anzupassen.*

- *Die Erythrozytenzahl sollte bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation überwacht werden. Es sollte beim Auftreten einer Anämie eine Transfusion und/oder Gabe von Erythropoetin in Betracht gezogen werden*
- *Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden und die Behandlung mit Antimikrobiotika in Betracht gezogen werden*
- *Eine Prophylaxe mit Antiemetika sollte vor und während der Infusion in Betracht gezogen werden.*
- *Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sollten engmaschig überwacht werden. Nach ärztlichem Ermessen kann eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.*
- *Es wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.*
- *Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf SPM, AML, MDS zu überwachen*
- *Pepaxti® wird nicht bei Patienten empfohlen, die innerhalb von 36 Monaten nach einer autologen SZT eine Krankheitsprogression aufwiesen.*
- *Pepaxti® sollte nicht als Konditionierung vor einer SZT angewendet werden.*
- *Bei Gabe von attenuierten Lebendimpfstoffen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung mit tödlichem Ausgang. Daher sollte ein inaktivierter oder mRNA-basierter Impfstoff verwendet werden.*
- *Pepaxti® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung.*
- *Pepaxti® ist in der Stillzeit kontraindiziert.*
- *Es ist zu erwarten, dass die männliche und weibliche Fertilität vorübergehend oder dauerhaft negativ beeinflusst wird. Vor der Behandlung wird eine Sperma-Kryokonservierung empfohlen.*
- *Es sollte bis sechs Monate nach der Behandlung eine wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden angewendet werden.*
- *Es besteht ein mäßiger Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit aufgrund von z. B. Schwindel und Übelkeit.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.14
II 2.2 Verbrauch	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.18
II 3 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Anti-CD38-mAK	monoklonaler CD38-Antikörper
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungsantigen)
CD	Cluster of Differentiation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IMiD	Immunomodulatory imide Drug (immunmodulatorisches Mittel)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PI	Proteasom-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
SZT	Stammzelltransplantation
TCR	Triple-Class-Refractory

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Melphalanflufenamid [1]. Demnach ist Melphalanflufenamid 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 Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen Cluster-of-Differentiation(CD)-38-Antikörper (Anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Therapien, die auf neuen Wirkmechanismen basieren und die besondere Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten mit mehrfach vorbehandeltem und vielfachrefraktärem multiplem Myelom adressieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf Basis einer von ihm beauftragten Routinedatenanalyse über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Auswahl der Analysestichprobe: <i>alle zwischen 01.01.2015 und 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbaren Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank</i>	3 462 380
2	davon Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10-GM C90.0-)	1121
3	davon Erwachsene	1121
4	davon diejenigen, deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAK ist	146
5	davon mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien	146
6	davon unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation mit Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation (= Zielpopulation in der Analysestichprobe)	107
7	Berechnung der Unsicherheitsspanne (95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson)	88–127 ^a
8	Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung	
8a	Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (83 155 031 Einwohner)	2106–3105 ^a
8b	GKV-Anteil (88,12 %)	1856–2736

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU.
 Anti-CD38-mAK: monoklonalen CD38-Antikörper; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; IMiD: immunmodulatorisches Mittel; PI: Proteasom-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Datenbasis

Die Datenbasis bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) [2], die anonymisierte Routinedaten von ca. 8,8 Millionen Versicherten und etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland enthält. Aus diesem Datenpool wurde laut pU eine in Bezug auf Alter, Geschlecht und Region/Bundesland für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten extrahiert [3]. Die Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demografische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Gesundheitsleistungen. Der Datenbestand umfasst 6 Jahre und wird jährlich aktualisiert. Für die hier durchgeführte Analyse standen die Datenjahre 2015 bis 2020 zur Verfügung.

Schritt 1: Auswahl der Analysestichprobe

Die Stichprobe umfasst alle Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren. Eingeschlossen wurden hierbei zudem Patientinnen und Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Die Stichprobe umfasst demnach eine Anzahl von 3 462 380 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

In diesem Schritt werden in der Analyse alle Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom aus der zugrunde liegenden Analysestichprobe gezogen, die im Analysejahr vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2020 den Diagnosecode C90.0- (multiples Myelom) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM)

- mindestens 1-mal im stationären Bereich (erfasst durch primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder
- in mindestens 2 verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) im ambulanten Bereich (erfasst durch verifizierte Diagnose mit Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G")

aufwiesen.

Zusätzlich mussten alle Patientinnen und Patienten in jedem Analysejahr von 2015 bis 2019 mindestens 1 ICD-10-GM-Diagnose für das multiple Myelom entweder im stationären Sektor (erfasst durch primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder im ambulanten Sektor (erfasst durch verifizierte Diagnose mit Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") zeigen [2].

In diesem Schritt werden dadurch eine Anzahl von 1121 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in der Datenbank identifiziert.

Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Aus den Patientinnen und Patienten mit der Diagnose des multiplen Myeloms wird der Anteil erwachsener Betroffener bestimmt, welche zum 31.12.2020 das 18. Lebensjahr erreicht hatten. Nach Anwendung dieses Kriteriums bleibt die Patientenzahl laut pU mit 1121 Patientinnen und Patienten gleichbleibend zum vorherigen Schritt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAK ist

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAK ist, werden in der Analyse aus der Datenbank Betroffene, die jeweils mindestens 1 Verschreibung dieser Substanzklassen zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2020 erhalten haben, entnommen. Zur Operationalisierung werden Pharmazentralnummer (PZN), Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch(ATC)¹- und Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes verwendet und damit laut pU eine Anzahl von 146 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt identifiziert.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des BfArM. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien

Um die Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die laut pU mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, werden aus der in Schritt 4 ermittelten Patientengruppe jene bestimmt, für die nachfolgend genannten Wirkstoffe als Mono- oder Kombinationstherapie verschrieben worden waren:

- Daratumumab als Monotherapie
- Pomalidomid als Monotherapie
- Elotuzumab mit Pomalidomid als Kombinationstherapie
- Pomalidomid mit Cyclophosphamid als Kombinationstherapie
- Panobinostat mit Bortezomib als Kombinationstherapie

Dabei wurde laut pU angenommen, dass Patientinnen und Patienten, die diese Medikamente erhielten, mindestens 3 Therapielinien erhalten haben und somit für die Zielpopulation in Frage kommen, da sie laut pU gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung des multiplen Myeloms [4] als Mittel für die Drittlinientherapie infrage kommen.

Der pU weist zusätzlich darauf hin, dass für die Definition als zusammengehörige Therapielinie, die Wirkstoffe einer Kombinationstherapie innerhalb eines 7-Tage-Zeitraums verschrieben worden sein mussten. Für Monotherapien durften innerhalb der 7 Tage keine weiteren Verschreibungen von Medikamenten mit Bezug zum multiplen Myelom auftauchen. Die zusätzliche Gabe von Dexamethason zur Symptomkontrolle wurde bei allen Linien angenommen und in den Analysen nicht gesondert geprüft.

Zusätzlich zum Zwecke der Validierung berücksichtigt der pU den im Anwendungsgebiet für die 5. Therapielinie zugelassenen Wirkstoff Belantamab-Mafodotin als Monotherapie [5]. Denn laut pU kommen alle Patientinnen und Patienten, die Belantamab-Mafodotin erhalten haben, potenziell auch für eine Therapie mit Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason infrage.

Nach Anwendung dieser Kriterien weist der pU eine im Vergleich zum vorherigen Schritt 4 gleichbleibende Anzahl von 146 Patientinnen und Patienten aus, sodass gemäß pU alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 auch mindestens 3 Therapien erhalten haben.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit vorangegangene autologer SZT ohne Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation

Durch die Anwendung dieses Schrittes versucht der pU sicherzustellen, dass bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre beträgt. Alle Patientinnen und Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen [2].

Der pU identifiziert hierzu zunächst die Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT anhand des zugehörigen OPS-Codes 8-860 (Autogene Stammzelltherapie) [2]. Danach stellt er sicher, dass diese innerhalb von 3 Jahren (entsprechend 1095 Tagen) nach dem Datum der beobachtbaren autologen SZT keine Krankheitsprogression aufwiesen. Eine Krankheitsprogression wurde dafür als ein Auftreten erneuter Therapien in Form einer SZT oder Verschreibungen von Arzneimitteln spezifisch für das multiple Myelom definiert, die keine Erhaltungstherapie nach SZT darstellen. Eine erneute SZT musste mindestens 6 Monate nach der vorangegangenen autologen SZT auftreten, um einen Progress der Erkrankung darzustellen. Als mögliche Erhaltungstherapien wurden laut pU dabei die Wirkstoffe Bortezomib und Lenalidomid für die Identifizierung eines Progresses nach SZT außer Acht gelassen.

Somit ermittelt der pU eine Anzahl von 107 Patientinnen und Patienten, die aus der Forschungsdatenbank des InGef für die Zielpopulation von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason infrage kommen.

Schritt 7: Berechnung einer Unsicherheitsspanne

Der pU ermittelt das 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper-Pearson [6] unter Berücksichtigung des Umfangs der Analysestichprobe ($n = 3\,462\,380$; siehe Schritt 1) und der ermittelten Fallzahl aus Schritt 6 ($n = 107$). Daraus ergibt sich eine Unsicherheitsspanne von 88 bis 127 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 8a und 8b: Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung

Mittels Division der in Schritt 7 ermittelten Unsicherheitsspanne der Zielpopulation (88 bis 127 Patientinnen und Patienten) durch die Anzahl der Versicherten in der Analysestichprobe ($n = 3\,462\,380$) und Multiplikation mit der Gesamtbevölkerung Deutschlands gemäß Statistischen Bundesamts zum Stichtag 31.12.2020 (83 155 031 Einwohner) [7] ergibt sich eine hochgerechnete Spanne von 2106 bis 3105 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für die Gesamtbevölkerung Deutschlands. Multipliziert mit einem berechneten GKV-Anteil von 88,12 % [7,8] ermittelt der pU schließlich eine Anzahl von 1856 bis 2736 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Nachfolgend werden einzelne methodische Kritikpunkte erläutert.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Auf Basis der beauftragten Analyse werden 2765 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10-GM C90.0) im Jahr 2020 ausgewiesen, bei durchgängiger Versicherungszeit dieser Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2019 bis 2020. Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wird eine Anzahl von 59 240 Patientinnen und Patienten mit einem multiplem Myelom vom pU ausgewiesen. Bei einem Vergleich dieser Anzahl mit der Anzahl von 31 000 Patientinnen und Patienten zur 10-Jahres-Prävalenz bzw. 42 500 zur

25-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartige Plasmazellen-Neubildungen mit dem Diagnosecode C90 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) (davon inbegriffen ICD-10 C90.0 „multiples Myelom“) aus dem Bericht des Robert Koch-Instituts für 2017/2018 [9], könnte die hier ermittelte Anzahl (n = 59 240) überschätzt sein.

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.

Zu den Schritten 4 und 5: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 Anti-CD38-mAK ist, mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien

Entgegen der Angaben des pU im Dossier lassen sich in der vom pU vorgelegten Routine-datenanalyse 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.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 Anti-CD38-mAK ist

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 zu weit aufgegriffen und die Anzahl der Patientinnen und Patienten überschätzt.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien

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 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.

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.

Einordnung in bisherige Verfahren

Die Anwendungsgebiete des vorliegenden Verfahrens zu Melphalanflufenamid und eines vorherigen Verfahrens zu Idecabtagen vicleucel [10] unterscheiden sich hinsichtlich der hier erforderlichen Refraktärität der Erkrankung gegenüber bestimmten Wirkstoffklassen und der hier vorliegenden weiteren Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT ohne Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation. 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.

Gesamtbewertung

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.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des multiplen Myeloms identifiziert der pU die jeweiligen Patientenzahlen für die Jahre 2016 bis 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank und rechnet sie analog dem Vorgehen in Schritt 7b auf die deutsche Gesamtbevölkerung hoch. Anschließend schätzt der pU mittels linearer Regression sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz in Deutschland bis zum Jahr 2025. Der pU geht in der Folge von einem insgesamt steigenden Trend der Prävalenz sowie einer konstant leichten Abnahme der Inzidenz ab dem Jahr 2021 aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.	1856–2736	Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation lassen sich auf Basis der vorgelegten Herleitung methodische Kritikpunkte ableiten, die sowohl zu einer Überschätzung als auch zu einer Unterschätzung 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.
<p>a. Angaben des pU Anti-CD38-mAK: monoklonaler CD38-Antikörper; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens 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

Der pU führt für die Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kostenberechnung durch, sodass auch nachfolgend keine Bewertung dazu erfolgt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation von Melphalanflufenamid [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Gemäß Fachinformation [1] wird Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason in einem 28-Tage-Zyklus verabreicht. Dies entspricht den Angaben des pU.

II 2.2 Verbrauch

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).

Bei der körperlsgewichtsabhängigen Dosierung von Melphalanflufenamid [1] wird für die vorliegende Bewertung zur Berechnung des Verbrauches vom durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen von 77,0 kg gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [11] ausgegangen.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason entsprechen den Angaben der Fachinformation von Melphalanflufenamid [1]. Für Dexamethason beträgt demnach die empfohlene Dosierung 40 mg für Patientinnen und Patienten < 75 Jahren und 20 mg für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahren.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Melphalanflufenamid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Melphalanflufenamid setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie an, wofür er die Gebührenordnungspositionen 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [12] veranschlagt. Zusätzlich berücksichtigt er für Melphalanflufenamid die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel und entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient < 75 Jahre in Höhe von 166 559,49 € und pro Patientin bzw. Patient ≥ 75 Jahre in Höhe von 166 487,57 €. Sie bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe und sind plausibel.

Zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU keine Angaben.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Melphalanflufenamid + Dexamethason	Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.	165 408,34 ^b	98,15	1053,00	166 559,49 ^b	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
		165 336,42 ^c			166 487,57 ^c	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
patientenindividuelle Therapie	Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor 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 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Patientinnen und Patienten < 75 Jahre c. Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre d. Dabei 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 und Best supportive Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Anti-CD38-mAK: monoklonaler CD38-Antikörper; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt korrekt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Melphalanflufenamid [1]. Da keine Angaben über die Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann der pU keine Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation in der Zielpopulation treffen. Es wird vom pU jedoch davon ausgegangen, dass die Häufigkeit als sehr gering anzusehen ist.

Auch geht der pU davon aus, dass die Patientenpräferenzen zu keiner Einschränkung der Größe der Zielpopulation führen.

Der pU weist darauf hin, dass die die Behandlung mit Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason in der Regel ambulant erfolgt. Hierbei sei davon auszugehen, dass eine ambulante Behandlung in onkologischen Arztpraxen durchgeführt wird. Die Applikation (Melphalanflufenamid intravenös sowie Dexamethason oral) sei leicht durchzuführen und die Infusion mit Melphalanflufenamid gut verträglich. Eine stationäre Verabreichung von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason ist laut pU nur dann geplant, wenn die Patientin bzw. der Patient bereits aufgrund anderer Ursache, z. B. einer Infektion, stationär behandelt wird oder sich aufgrund einer Therapieumstellung in stationärer Therapie befindet.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
2. Xcenda. Incidence and Prevalence of Patients with Multiple Myeloma and the Target Population of Melphalan Flufenamide in Germany. 2022.
3. Ludwig M, Enders D, Basedow F et al. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. Public Health 2022; 206: 57-62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2022.02.013>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom [online]. 2018 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
5. GlaxoSmithKline. Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Belantamab-Mafodotin). Stand: Januar 2022. 2022.
6. Dunnigan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008.
7. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2021 [Zugriff: 30.06.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021 [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-01_idecabtagen-vicleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

11. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 04.07.2022 2. Quartal 2022) [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398.