

## **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 <sup>a</sup>
<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<sup>b, c</sup> unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib Monotherapie</li> <li>▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>▪ Bortezomib + Dexamethason</li> <li>▪ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</li> <li>▪ Melphalan</li> <li>▪ Doxorubicin</li> <li>▪ Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</li> <li>▪ Vincristin</li> <li>▪ Dexamethason</li> <li>▪ Prednisolon</li> <li>▪ Prednison</li> <li>▪ Best-Supportive-Care<sup>d</sup></li> </ul> <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 m<sup>2</sup> 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 Vereinigtem 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 mehrere 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 <sup>a</sup>	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<sup>b, c</sup> unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib Monotherapie</li> <li>▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>▪ Bortezomib + Dexamethason</li> <li>▪ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>▪ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>▪ Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</li> <li>▪ Melphalan</li> <li>▪ Doxorubicin</li> <li>▪ Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</li> <li>▪ Vincristin</li> <li>▪ Dexamethason</li> <li>▪ Prednisolon</li> <li>▪ Prednison</li> <li>▪ Best-Supportive-Care<sup>d</sup></li> </ul> <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 <sup>a</sup>	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.