

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 Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (im Folgenden Selinexor + Bortezomib + Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (im Folgenden Selinexor + Bortezomib + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G BA und wählt aus den vorgegebenen Optionen Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Bortezomib + Dexamethason) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie BOSTON eingeschlossen.

Die Studie BOSTON ist eine abgeschlossene, aktiv kontrollierte, offene RCT zum Vergleich von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gegenüber einer Therapie mit Bortezomib + Dexamethason.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 Vortherapien eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0 bis 2 aufweisen und durften eine Bortezomib-Therapie in der Vergangenheit nicht aufgrund einer Toxizität \geq Grad 3 entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) abgebrochen haben. Vor Start der Studienmedikation mussten zudem mindestens 6 Monate seit der letzten Bortezomib-Therapie vergangen sein. Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung einer Stammzelltherapie war kein Einschlusskriterium, eine erfolgte autologe Stammzelltransplantation musste jedoch bereits mindestens 1 Monat zurückliegen. Laut Fachinformation von Bortezomib ist eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung eine Voraussetzung für den Beginn einer Behandlung mit Bortezomib + Dexamethason. In der Studie BOSTON haben etwa 65 % der Patientinnen und Patienten keine vorherige Stammzelltransplantation erhalten. Ob eine Stammzelltransplantation für diese Patientinnen und Patienten nicht geeignet war und diese auch zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie keine geeignete Therapieoption darstellte, wird vom pU nicht dargelegt.

Insgesamt wurden 402 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 195 auf den Interventions- und 207 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung mit Selinexor + Bortezomib + Dexamethason erfolgte zunächst im 3-Wochen-Zyklus. Ab dem 9. Zyklus erfolgte die Gabe in 5-Wochen-Zyklen. Die Behandlung mit Bortezomib + Dexamethason im Vergleichsarm weicht insofern von den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib ab, als die Bortezomib-Gabe nicht nach der empfohlenen maximalen Anzahl von 8 Zyklen beendet wurde.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Bei

Krankheitsprogression und Bestätigung des Progresses durch ein unabhängiges Komitee war der Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor möglich (Treatment Switching). Weitere Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien legt der pU nicht vor.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Es liegen Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor.

- 15.02.2021: Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- 22.03.2022: Daten zur Mortalität
- 05.06.2022: Daten zu Nebenwirkungen

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BOSTON als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen leitlinienkonforme antineoplastische Folgetherapien erhalten haben. Darüber hinaus haben circa 39 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms im Sinne eines Treatment Switchings auf eine Behandlung mit Selinexor + Bortezomib + Dexamethason (n = 66 [32 %]) oder Selinexor + Dexamethason (14 [7 %]) gewechselt. Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten wechselten sowie Angaben zu den Gründen liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), periphere Neuropathie (schwere UEs), Katarakt (schwere UEs) und weitere spezifische UEs wird als hoch bewertet. Zwar sind die medianen Behandlungsdauern vergleichbar zwischen den Therapiearmen, jedoch zeigen sich deutliche Unterschiede in den Gründen für den Therapieabbruch. Zum Datenschnitt 15.02.2021 haben im Interventionsarm 83 (43 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression vorzeitig beendet, während dies im Vergleichsarm 123 (60 %) waren. Demgegenüber beendeten aus anderen Gründen (Abbruch durch den Patienten, UE/Toxizität, Lost to Follow-up, Noncompliance, ärztliche Entscheidung, Sonstiges) im Interventionsarm 89 (46 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung, im Vergleichsarm waren dies 60 (29 %). Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen daher aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus unterschiedlichen Gründen vor. Der Einsatz von Bortezomib über 8 Zyklen hinaus entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation für Bortezomib. Darüber hinaus bleibt aus den Angaben des pU letztlich unklar, ob eine autologe Stammzelltherapie zum Zeitpunkt der

aktuellen Therapie für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet war. Aufgrund des geringen Anteils der mit einer autologen Stammzelltherapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zusätzlich verringert.

Damit können anhand der Studie BOSTON in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings ist dieses Ergebnis bereits wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Treatment Switching vom Vergleichs- in den Interventionsarm und der fehlenden Angaben zu den Folgetherapien potenziell hoch verzerrt. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Hinzu kommt außerdem, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation im hinteren Verlauf der Kurven kreuzen. Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Alter könnte die sich kreuzenden Verlaufskurven möglicherweise erklären. Ohne weitere Angaben dazu, wie viele der Patientinnen und Patienten sich in der jeweiligen Subgruppe (Alter ≥ 65 Jahre und Alter < 65 Jahre) befinden, die aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor gewechselt haben und zu welchem Zeitpunkt die Wechsel stattgefunden haben, lassen sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretieren.

In der Gesamtschau werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als nicht sinnvoll interpretierbar eingeschätzt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CIPN20, liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Katarakt (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Katarakt (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Herzerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen

und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Bei Männern ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für männliche Patienten nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Alle dieser negativen Effekte betreffen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung.

Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen und die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität nicht sinnvoll interpretierbar sind, ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.

In der vorliegenden Datensituation sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretierbar. Dies betrifft auch die beobachtete Effektmodifikation durch das Alter, die einen Nachteil für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und einen Vorteil für die ≥ 65 -Jährigen zeigt. Es lässt sich aufgrund der beschriebenen Datensituation weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen ableiten.

Zusammenfassend ist daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben, der Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Tabelle 3: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.