



IQWiG-Berichte – Nr. 1480

**Selinexor  
(multiples Myelom  $\geq 1$   
Vortherapie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-100  
Version: 1.0  
Stand: 23.12.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Selinexor (multiples Myelom  $\geq$  1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.09.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-100

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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 von 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**

- Anna-Katharina Barnert
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Michaela Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Min Ripoll
- Ulrike Seay

### **Schlagwörter**

Selinexor, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03110562

### **Keywords**

Selinexor, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03110562

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Selinexor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Selinexor ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben.

### **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 Selinexor (in Kombination mit Bortezomib und 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.

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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
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
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 Dossiervorlagen 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](http://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
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	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
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>I.5</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 2 Fragestellung .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.30</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.30</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial.....</b>	<b>I.33</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.36</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....</b>	<b>I.40</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.45</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....</b>	<b>I.45</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.47</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.50</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien .....</b>	<b>I.53</b>
<b>I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten.....</b>	<b>I.54</b>
<b>I Anhang B.1 Mortalität .....</b>	<b>I.54</b>
<b>I Anhang B.2 Subgruppenergebnisse .....</b>	<b>I.55</b>
<b>I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.57</b>
<b>I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.63</b>

**I Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor .....	I.7
Tabelle 3: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor .....	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.27
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.28
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.31
Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der PROs in den Studienarmen .....	I.32
Tabelle 14: Zu berücksichtigende Erhebungszeitpunkte bei einer Auswertung mit gleicher Anzahl an Erhebungen .....	I.33
Tabelle 15: E: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.34
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.37
Tabelle 17: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.42
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.45
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason .....	I.48

Tabelle 20: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.49
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.57
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.60
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.61
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason .....	I.62

## I      **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie BOSTON, Datenschnitt vom 22.03.2022).....	I.54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Alter < 65 Jahre (Studie BOSTON, Datenschnitt vom 22.03.2022) .....	I.55
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Alter $\geq 65$ Jahre (Studie BOSTON, Datenschnitt vom 22.03.2022) .....	I.56

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIPN20	Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy 20
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PFS	progressionsfreies Überleben
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised international Staging System (überarbeitetes internationales Staging System)
RPSFTM	Rank-preserving structural Failure Time – Models
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$ -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 multiplem 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>	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 <b>fett</b> 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.

## I 2 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 multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>
<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 <b>fett</b> 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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selinexor (Stand zum 22.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Selinexor (letzte Suche am 22.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selinexor (letzte Suche am 26.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selinexor (letzte Suche am 26.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selinexor (letzte Suche am 11.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
BOSTON	ja	nein	ja <sup>d</sup>	ja [2]	ja [3-5]	ja [6-13]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 d. Karyopharm Therapeutics Inc. war Sponsor der Studie. Zulassungsinhaber für das zu bewertende Arzneimittel (Selinexor) in der EU ist Stemline Therapeutics B.V.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

#### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
BOSTON	RCT, offen, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 3 Vortherapien<sup>b</sup></li> <li>▪ Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie</li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 2</math></li> </ul>	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason (N = 195)  Bortezomib + Dexamethason (N = 207) <sup>c</sup>	Screening: $\leq 28$ Tage vor Beginn der Studienmedikation  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>e</sup> , inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, Tod oder bis zum Studienende  Beobachtung: endpunktspezifisch <sup>d</sup> , bis Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, Tod, oder bis zum Studienende (maximal 5 Jahre nach Behandlungsende)	123 Zentren in 21 Ländern: Australien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  06/2017–06/2022  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zwischenanalyse: 21.01.2019</li> <li>▪ primäre Analyse: 18.02.2020</li> <li>▪ finale Wirksamkeitsanalyse: 15.02.2021</li> <li>▪ ergänzende Analyse zum Gesamtüberleben<sup>e</sup>: 22.03.2022</li> <li>▪ finale Sicherheitsanalyse: 05.06.2022</li> </ul>	primär: PFS <sup>f</sup> sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Induktionstherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation und Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie wurde als 1 Vortherapie angesehen.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten konnten bei Krankheitsprogression auf eine Therapie mit Selinexor + Bortezomib + Dexamethason oder Selinexor + Dexamethason wechseln, abhängig davon, ob Bortezomib vertragen wurde oder nicht.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. von EMA angeforderter Datenschnitt</p> <p>f. Änderung der vorherigen primären Endpunkte PFS und ORR zu PFS als alleiniger primärer Endpunkt mit Amendment 3 des Studienprotokolls (17.08.2018).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; ORR: Gesamtresponserate; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
BOSTON	<p>Selinexor 100 mg<sup>a</sup> oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ je Zyklus: Tag 1, 8, 15, 22 und 29</li> </ul> <p>+</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ je Zyklus: Tag 1, 8, 15 und 22</li> </ul> <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ je Zyklus: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30</li> </ul> <p>1 Zyklus entspricht jeweils 5 Wochen</p>	<p>Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus 1–8: Tag 1, 4, 8 und 11</li> <li>▪ ab Zyklus 9<sup>b</sup>: Tag 1, 8, 15 und 22</li> </ul> <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus 1–8: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12</li> <li>▪ ab Zyklus 9<sup>b</sup>: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30</li> </ul> <p>1 Zyklus entspricht jeweils 3 Wochen (Zyklus 1–8) bzw. jeweils 5 Wochen (ab Zyklus 9)</p>
<p><b>Therapieanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosiseskulation (nicht gemäß Fachinformation) für Selinexor-Kombination ab Zyklus 3 sofern in ersten 2 Zyklen ein PR nicht erreicht wurde, bei guter Verträglichkeit der bisherigen Dosierung und wenn bis zur Dosissteigerung keine UE (CTCAE &gt; Grad 2) aufgetreten sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Selinexor 60 mg oral: Tag 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22, 24, 29 und 31</li> <li>▫ Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF s. c.: Tag 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22, 24, 29 und 31</li> <li>▫ Dexamethason: 20 mg oral: am gleichen Tag wie Selinexor</li> </ul> </li> <li>▪ Dosisreduktion aufgrund von Toxizität: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Selinexor: gemäß Fachinformation</li> <li>▫ Bortezomib (bei peripherer Neuropathie auf 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF 1-mal wöchentlich, sonst gemäß Fachinformation)</li> <li>▫ Dexamethason (auf min. 10 bis 12 mg 2-mal wöchentlich)</li> </ul> </li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige Therapie mit Bortezomib oder anderen PI, sofern alle folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bestes Ansprechen mit Bortezomib <math>\geq</math> PR und mit der letzten PI-Therapie (allein oder in Kombination) <math>\geq</math> PR</li> <li>▫ kein Abbruch der Bortezomib-Behandlung aufgrund Toxizität <math>\geq</math> 3-Grad</li> <li>▫ <math>\geq</math> 6-monatiges PI-behandlungsfreies Intervall vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>▪ Glukokortikoide <math>\leq</math> 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autologe Stammzelltransplantation &lt; 1 Monat oder allogene Stammzelltransplantation &lt; 4 Monate vor Beginn der Studienmedikation</li> <li>▪ Bestrahlung<sup>e</sup>, Chemotherapie, Immuntherapie oder andere Tumorbehandlung <math>\leq</math> 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erforderlich: 5-HT3-Antagonisten</li> <li>▪ alle weiteren medizinisch erforderlichen Behandlungen u. a.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Protonenpumpenhemmer, blutdruck- und blutzuckersenkende Medikamente</li> <li>▫ Anti-Infektiva</li> <li>▫ Erythrozyten- oder Thrombozyten-Transfusion, Antikoagulantien, Antianämika (Erythropoetin, Darbepoetin), Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) und Thrombozyten-Stimulatoren</li> <li>▫ palliative Strahlentherapie von Nichtzielläsionen (Unterbrechung der Studienbehandlung für <math>\geq 1</math> Tag vor und <math>\geq 1</math> Tag nach Bestrahlung)</li> <li>▫ Paracetamol oder Paracetamol-enthaltende Produkte<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebsbehandlung</li> <li>▪ für Selinexor: GSH-, S-Adenosylmethionin-, oder N-Acetylcystein-enthaltende Produkte</li> <li>▪ für Bortezomib und Dexamethason: gemäß lokalen Fachinformationen</li> </ul>	
	<p>a. In keinem Fall darf die Selinexor-Dosis 70 mg/m<sup>2</sup> KOF überschreiten.</p> <p>b. Gabe von Bortezomib + Dexamethason über 8 Zyklus hinaus entspricht nicht der europäischen Zulassung [14] sondern der US-amerikanischen Zulassung [15].</p> <p>c. lokale Bestrahlungen eines einzelnen Bereichs bis 1 Woche vor Beginn der Studienmedikation erlaubt</p> <p>d. am Tag der Selinexor-Gabe: <math>\leq 1</math> g/Tag erlaubt</p> <p>5-HT3: 5-Hydroxytryptamin Typ 3; G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor; GSH: Glutathione S-Transferase; KOF: Körperoberfläche; PI: Proteasom-inhibitor; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>	

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 [14] 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.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem überarbeiteten Internationalen Staging Systems (R-ISS) bei Screening (I / II vs. III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs.  $> 1$ ) und einer vorangegangenen Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor (nein vs. ja). 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 in 5-Wochen-Zyklen weitgehend gemäß Fachinformation [16]. Die im Studienprotokoll vorgesehene Dosisescalation von Selinexor bei nicht ausreichendem Ansprechen nach 2 Therapiezyklen entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation. Allerdings betraf dies nach Angaben des pU nur ca. 5 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm.

Die Behandlung mit Bortezomib + Dexamethason im Vergleichsarm erfolgte zunächst im 3-Wochen-Zyklus. Ab dem 9. Zyklus erfolgte die Gabe in 5-Wochen-Zyklen. Die Behandlung weicht insofern von den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib [14] ab, als die Bortezomib-Gabe nicht nach der empfohlenen maximalen Anzahl von 8 Zyklen beendet wurde.

Für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen war die Gabe von 5-HT3 Antagonisten vorgeschrieben, es sei denn es lagen Kontraindikationen vor. Der pU beschreibt in Modul 4 A seines Dossiers, dass im Selinexor-Arm ca. 88 % der Patientinnen und Patienten mit 5-HT3 Antagonisten behandelt wurden, im Vergleichsarm jedoch nur ca. 36 %. Warum die Anteile einer Prophylaxetherapie mit 5-HT3-Antagonisten zwischen den Armen stark voneinander abweichen, beschreibt der pU nicht. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies allein durch das Vorliegen von Kontraindikationen begründet ist. Eine Empfehlung zur Gabe der 5-HT3-Antagonisten ist in der Fachinformation von Selinexor aufgeführt, in der Fachinformation zu Bortezomib gibt es diesen Hinweis nicht. Da das emetogene Potenzial von Bortezomib darüber hinaus als niedrig eingestuft wird [17], wird im vorliegenden Fall nicht von einer systematischen Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ausgegangen.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Bei Krankheitsprogression war der Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor möglich (Treatment Switching), wenn der Progress durch ein unabhängiges Komitee bestätigt wurde. Ein Wechsel auf die Dreifachkombination aus Selinexor + Bortezomib + Dexamethason war möglich, wenn Bortezomib von den Patientinnen und Patienten gut vertragen wurde. Patientinnen und Patienten, die die Bortezomibtherapie nicht tolerierten, konnten auf die Zweifachkombination aus Selinexor + Dexamethason wechseln. 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

Für die Studie BOSTON liegen insgesamt 5 Datenschnitte vor. Der pU legt im Dossier Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor. Ursprünglich geplant waren 2 Interimsanalysen: Die erste Interimsanalyse sollte nach Erreichen von ca. 30 % bzw. 81 PFS-Ereignissen für eine möglicherweise notwendige Anpassung der Fallzahlplanung durchgeführt werden. Diese Analyse erfolgte am 21.01.2019 nach Erreichen von 113 PFS-Ereignissen ohne resultierende Anpassungen. Eine 2. Interimsanalyse sollte nach Erreichen von ca. 201 PFS-Ereignissen (ca. 75 % der geplanten Ereignisse) erfolgen. Entgegen der ursprünglichen Planung stellt diese Analyse nun den finalen Wirksamkeitsdatenschnitt dar (Datenschnitt am 18.02.2020).

Auf Anforderung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat der pU zudem Auswertungen zum Datenschnitt 15.02.2021 für die Endpunkte PFS, Dauer des Ansprechens, Objektive Ansprechrates, Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen durchgeführt. Im Dossier legt der pU darüber hinaus post hoc ausgewertete Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) zu diesem Datenschnitt vor.

Zum Gesamtüberleben liegen Ergebnisse zum Datenschnitt vom 22.03.2022 vor, der von der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens (3rd CHMP Request for Supplementary Information) gefordert wurde.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen im Dossier zum Datenschnitt vom 05.06.2022 vor. Diese Analyse war nicht präspezifiziert und wurde vom pU nach eigenen Angaben zum Studienende durchgeführt. Im Dossier legt der pU somit Ergebnisse zu insgesamt 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

Die Ergebnisse der beiden ersten Datenschnitte (21.01.2019 und 18.02.2020) legt der pU nicht vor. Er begründet dies damit, dass sich hieraus gegenüber den späteren Datenschnitten kein weiterer Erkenntnisgewinn ableiten lässt.

Warum der pU Daten zu 3 unterschiedlichen Datenschnitten und nicht zu einem gemeinsamen Datenschnitt (beispielsweise zur letzten Mortalitätsanalyse vom 22.03.2022) vorlegt, begründet der pU nicht. Der pU legt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Daten zum Datenschnitt 15.02.2021 vor. Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte bis zum Therapieende. Zum Datenschnitt vom 15.02.2021 befanden sich im Interventionsarm noch 21 Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm noch 16 Patientinnen und Patienten unter Therapie. Aufgrund dieser geringen Anzahl ist nicht davon auszugehen, dass sich die Datenlage durch die Vorlage von Ergebnissen zu späteren Datenschnitten für die patientenberichteten Endpunkte wesentlich ändern würde. Allerdings wäre es dem pU möglich, Auswertungen zum Datenschnitt vom 22.03.2022 vorzulegen.

Da sich zwischen dem Datenschnitt vom 22.03.2022 und dem finalen Sicherheitsdatenschnitt vom 05.06.2022 in jedem Studienarm nur noch jeweils ein Patient bzw. eine Patientin befand, werden die Auswertungen der UE-Endpunkte zum Datenschnitt 06.05.2022 trotz fehlender Informationen zum Anlass des Datenschnittes für diese Endpunkte herangezogen.

## **Unsicherheiten der Studie BOSTON**

### ***Anzahl stammzelltransplantierte Patientinnen und Patienten***

In der Studie BOSTON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einer Stammzelltherapie vortherapiert waren bei ca. 35 %. Angaben dazu, ob es sich um autologe oder allogene Stammzelltransplantationen handelte, macht der pU nicht. Entsprechend der S3-Leitlinie zum multiplem Myelom sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen und Patienten, sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv, eine autologe Stammzelltherapie angeboten werden [18]. Ein Anteil von nur circa einem Drittel stammzelltransplantierte Patientinnen und Patienten erscheint somit im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext gering. Die eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die sich daraus ergibt, wurde zuletzt in der Nutzenbewertung von Daratumumab diskutiert [19].

Unter der Berücksichtigung, dass eine autologe Stammzelltransplantation in den meisten Ländern zum Therapiestandard beim multiplem Myelom gehört, schätzt auch die EMA den Anteil der mit einer SZT-vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der Studie BOSTON als verhältnismäßig gering ein.

Wie beschrieben, macht der pU darüber hinaus keine Angaben dazu, ob eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine Behandlungsoption für die Patientinnen und Patienten darstellte. Da die Eignung einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltherapie anhand individueller Faktoren abgewogen wird und auch im Rezidiv allen Patientinnen und Patienten angeboten werden sollte, für die eine autologe SZT geeignet ist, bleibt offen, ob sich auch Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation befinden, für die eine Stammzelltherapie zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie eine adäquate Behandlungsoption gewesen wäre.

### ***Anzahl Zyklen Bortezomib***

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib [14] können Patientinnen und Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen mit Bortezomib + Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten. Im Vergleichsarm der Studie BOSTON war die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason länger als 8 Zyklen möglich. Darüber hinaus verlängert der pU nach dem 8. Zyklus die Zykluslänge von einem 3-wöchigen auf einen 5-wöchigen Zyklus. Die Gabe über 8 Zyklen hinaus und die Anpassung auf einen 5-Wochen-Zyklus entspricht der US-Zulassung [15]. Der pU legt keine Informationen dazu vor, wie hoch der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten in der Studie BOSTON ist, die tatsächlich über den 8. Zyklus hinaus mit Bortezomib behandelt wurden.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt allgemein eine Fortführung der Therapie in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs bis zum Progress der Erkrankung. Eine Aussage spezifisch zu einer Bortezomib-haltigen Therapie wird nicht gemacht [18]. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten bis 2 Zyklen nach dem besten Ansprechen mit Bortezomib zu behandeln [20].

Eine Fortführung der Bortezomib-Therapie über 8 Zyklen hinaus erscheint bei guter Verträglichkeit somit prinzipiell möglich, es gibt jedoch keine eindeutige Empfehlung zur Verlängerung der Zykluslänge gemäß US-Zulassung. Da der pU keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten macht, die eine Bortezomib-Gabe über die 8 Zyklen hinaus erhalten haben, werden die bestehenden Unsicherheiten in der Aussagesicherheit berücksichtigt.

### ***Treatment Switching***

Zum Datenschnitt vom 22.03.2022 hatten ca. 32 % (N = 66) der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Selinexor + Bortezomib + Dexamethason und ca. 7 % (N = 14) auf Selinexor + Dexamethason gewechselt. Dieses Treatment Switching wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

### ***Unsicherheiten führen nicht zu Studienausschluss***

Insgesamt führen die beschriebenen Unsicherheiten nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein und führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>BOSTON</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, maximal bis 5 Jahre nach Behandlungsende
Morbidität	
Symptomatik / Gesundheitszustand (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC-QLQ-CIPN20, EQ-5D-VAS)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC- QLQ-C30)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen Myelom-Therapie (inkl. Cross-over)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Module 30; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage für Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N <sup>a</sup> = 195	Bortezomib + Dexamethason N <sup>a</sup> = 207
<b>BOSTON</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	67 (9)
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	44 / 56
Abstammung		
asiatisch	25 (13)	25 (12)
afrikanisch	4 (2)	7 (3)
europäisch	161 (83)	165 (80)
andere	0 (0)	1 (< 1)
fehlende Angabe	5 (3)	9 (4)
ECOG-PS, n (%)		
0	69 (35)	77 (37)
1	106 (54)	114 (55)
2	20 (10)	16 (8)
R-ISS-Stadium, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
nicht verfügbar	10 (5)	14 (7)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre]		
MW (SD)	4,5 (3,3)	4,4 (3,3)
Median (Min; Max)	3,8 (0,4; 23,0)	3,6 (0,4; 22,0)
Myelomtyp bei Diagnose, n (%)		
IgG	111 (57)	127 (61)
IgA	39 (20)	35 (17)
IgD	1 (1)	1 (< 1)
IgE	0 (0)	0 (0)
IgM	1 (1)	2 (1)
kein	0 (0)	0 (0)
fehlend	43 (22)	42 (20)
Hochrisiko-Chromosomenveränderungen (zu Studienbeginn oder bei Diagnose), n (%)		
del(17p) / p53	21 (11)	16 (8)
t(14;16)	7 (4)	11 (5)
t(4;14)	22 (11)	28 (14)
1q21	80 (41)	71 (34)
del(17p) / p53 oder t(14;16) oder t(4;14) oder 1q21	97 (50)	95 (46)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N<sup>a</sup> = 195</b>	<b>Bortezomib + Dexamethason N<sup>a</sup> = 207</b>
Vortherapien, n (%)		
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)		
1	99 (51)	99 (48)
2	65 (33)	64 (31)
3	31 (16)	44 (21)
vorherige Stammzelltransplantation	76 (39)	63 (30)
vorherige Myelom-Strahlentherapie	30 (15)	41 (20)
vorherige Myelom-Operation	11 (6)	14 (7)
vorherige Myelom-Therapie, n (%)		
Bortezomib	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib	20 (10)	21 (10)
Ixazomib	6 (3)	3 (1)
Daratumumab	11 (6)	6 (3)
Lenalidomid	77 (39)	77 (37)
Pomalidomid	11 (6)	7 (3)
refraktär gegenüber vorheriger Therapie, n (%)		
Bortezomib	18 (9)	29 (14)
Carfilzomib	5 (3)	5 (2)
Ixazomib	2 (1)	1 (< 1)
Daratumumab	10 (5)	6 (3)
Lenalidomid	53 (27)	53 (26)
Pomalidomid	10 (5)	6 (3)
Thalidomid	24 (12)	34 (16)
Therapieabbruch <sup>b</sup> zum Datenschnitt 15.02.2021, n (%) <sup>c, d</sup>	174 (89)	188 (92)
Therapieabbruch <sup>b</sup> zum Datenschnitt 22.03.2022, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch <sup>b</sup> zum Datenschnitt 05.06.2022, n (%) <sup>c, e</sup>	195 (100)	204 (100)
Studienabbruch zum Datenschnitt 15.02.2021, n (%) <sup>e, f</sup>	122 (63)	126 (62)
Studienabbruch zum Datenschnitt 22.03.2022, n (%) <sup>g</sup>	k. A.	k. A.
Studienabbruch zum Datenschnitt 05.06.2022, n (%) <sup>e, h</sup>	195 (100)	204 (100)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N <sup>a</sup> = 195	Bortezomib + Dexamethason N <sup>a</sup> = 207
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Es ist unklar, ob sich die Angaben auf den Abbruch aller oder irgendeiner der Wirkstoffkomponenten beziehen.</p> <p>c. Angaben beziehen sich auf die Safety Population (195 vs. 204 Patientinnen und Patienten)</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (39 % vs. 58 %), Abbruch durch Patientin / Patient (19 % vs. 10 %), UE / Toxizität (17 % vs. 13 %).</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (43 % vs. 60 %), Abbruch durch Patientin / Patient (19 % vs. 11 %), UE / Toxizität (17 % vs. 13 %).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Tod (35 % vs. 39 %), Abbruch durch Patientin / Patient (20 % vs. 19 %), Lost to Follow-up (6 % vs. 3 %).</p> <p>g. Gemäß Angaben im EPAR haben zu dem Datenschnitt im Intervention vs. Kontrollarm 194 (99 %) vs. 206 (99 %) Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen. Häufige Gründe für den Studienabbruch waren Tod (38 % vs. 40 %), Abbruch durch Patientin/Patient (20 % vs. 21 %), Lost to Follow-up (7 % vs. 4 %).</p> <p>h. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Tod (38 % vs. 40 %), Abbruch durch Patientin / Patient (20 % vs. 20 %), Beendigung der Studie durch Sponsor (30 % vs. 33 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Ig: Immunglobulin; ISS: International Staging System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 66 Jahre alt und der Anteil weiblicher Patienten lag in beiden Armen etwas niedriger als der Anteil männlicher Patienten. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss zuvor mindestens 1 Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms erhalten. Circa 70 % der Patientinnen und Patienten wurden bereits mit Bortezomib in vorherigen Therapielinien behandelt. Etwa 35 % waren mit einer Stammzelltransplantation vorbehandelt (siehe Abschnitt I 3.2).

Die Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche sind in beiden Armen zu den jeweiligen Datenschnitten vergleichbar.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 207
<b>BOSTON</b>		
<b>Datenschnitt 22.03.2022</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>		
Median [95 % KI]	33,6 [32,3; 35,2] <sup>b</sup>	33,8 [32,9; 35,7] <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<b>Datenschnitt 15.02.2021</b>		
Behandlungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	6,8 [0,3; 39,2]	7,2 [0,2; 39,7]
Mittelwert (SD)	10,9 (10,1)	10,1 (9,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup>		
EQ-5D	k. A.	k. A.
EORTC-QLQ-C30	k. A.	k. A.
EORTC-QLQ-CIPN20	k. A.	k. A.
<b>Datenschnitt 05.06.2022</b>		
Behandlungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	6,8 [0,3; 47,7]	7,2 [0,2; 45,9]
Mittelwert (SD)	11,5 (11,5)	10,5 (10,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis zur Zensurierung aller nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten berechnet.		
b. Die Angaben zur medianen Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben wurden dem EPAR entnommen.		
c. Angaben beziehen sich auf die Safety Population (195 vs. 204 Patientinnen und Patienten).		
d. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte bis zum Ende der randomisierten Behandlung.		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC-QLQ-CIPN20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Beobachtungsdauern sind zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm vergleichbar. Zur Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Nebenwirkungen macht der pU keine

Angaben. Die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte ist an die Behandlungsdauer geknüpft, sodass die Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben deutlich verkürzt sind. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen für den Zeitraum unter der Behandlung (zuzüglich 30 Tage für Nebenwirkungen) treffen.

### Angaben zu Folgetherapien

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sollten in regelmäßigen Abständen die nach der Studie verabreichten Folgetherapien erhoben werden. Entsprechende Auswertungen, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm erhalten haben, legt der pU in seinem Dossier nicht vor. Der pU führt in Modul 4 A jedoch selbst aus, dass die Folgetherapien einen essenziellen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben und in der vorliegenden Indikation nahezu jede Patientin bzw. jeder Patient eine Folgetherapie erhält.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Der Einsatz adäquater Folgetherapien ist daher von großer Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Für die Studie BOSTON ist aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine leitlinienkonforme Folgetherapie erhalten haben. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BOSTON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BOSTON als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studie BOSTON nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese zeige sich durch Effektmodifikationen in verschiedenen Endpunkten, insbesondere im Gesamtüberleben, die durch den Versorgungskontext bedingt seien. Er beschreibt eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Region für eine post hoc gebildete Subgruppe derjenigen Länder, die aus seiner Sicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen (Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien, Großbritannien, USA und Kanada [EU/GB/NA] vs. Australien, Israel, Indien, Russland, Serbien, Ukraine [Rest of the World, RoW]). So führt der pU eine erhöhte Anzahl an Todesfällen in Indien auf eine gegenüber Deutschland abweichende Versorgungsstruktur zurück. Er schätzt insbesondere die Ergebnisse zur Subgruppe mit der Region EU/GB/NA als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Insgesamt seien in der Region EU/GB/NA 255 Patienten (63,4 %) in Ländern behandelt worden, die eine mit Deutschland vergleichbare Versorgung der Patientinnen und Patienten ermöglichten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Übereinstimmend mit dem pU wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BOSTON auf den deutschen Versorgungskontext als eingeschränkt eingeschätzt. Allerdings ist die post hoc gebildete Subgruppe nicht geeignet, den deutschen Versorgungskontext abzubilden. Die präspezifizierte regionale Subgruppe Region 2 (Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien) erscheint dem deutschen Versorgungskontext dabei eher zu entsprechen, als die post hoc gebildete Subgruppe EU/GB/NA. Aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen zu Regionen lässt sich für das Gesamtüberleben keine Effektmodifikation ableiten.

Die weiter oben beschriebenen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse in der vorliegenden Datensituation wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und des EORTC QLQ – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy 20 (CIPN20)
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC [System Organ Class], schwere UEs)
  - periphere Neuropathie (PT [Preferred Term], schwere UEs)
  - Katarakt (PT, schwere UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs <sup>a</sup> )	Katarakt (PT, schwere UEs <sup>a</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>a, b</sup>
BOSTON	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Herzkrankungen“ (SOC, UEs), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, SUEs), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schwere UEs), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs).

c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

### Auswertungen des pU zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nicht geeignet

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ CIPN20) sowie den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert in Modul 4 A als die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ (von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden Erhebung der patientenberichteten Endpunkte) um jeweils  $\geq 15$  Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung jedoch Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich [21].

Darüber hinaus legt der pU Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor (das entspricht einem Random Coefficients Modell) bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen und als Effektmaß die Differenz der Raten verwendet wird. Im Unterschied zu einem gemischten Modell mit

Messwiederholungen (Mixed Model Repeated Measures [MMRM]) können bei diesem Modell unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Beide Operationalisierungen, Responderanalysen ausgewertet als Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch die Auswertung stetiger Daten, sind prinzipiell geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu erlauben. Bei der vorliegenden Datenlage werden die vorgelegten Auswertungen jedoch unabhängig von der Frage der Responseschwelle als nicht geeignet eingeschätzt. Dies wird nachfolgend begründet:

In der Studie BOSTON unterschieden sich die Behandlungsschemata zwischen den Studienarmen: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason wurde über die gesamte Studiendauer in einem 5-wöchigen Zyklus verabreicht, während die Zykluslänge im Vergleichsarm über die ersten 8 Zyklen 3 Wochen betrug. Die Erhebung der PROs erfolgte jeweils am 1. Tag eines Zyklus. Im Interventionsarm erfolgte die Erhebung somit alle 5 Wochen. Für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erfolgte die Erhebung hingegen alle 3 Wochen. Ab dem 9. Zyklus wurde das Therapieregime und somit auch die Erhebung der PROs im Vergleichsarm analog zum Interventionsarm auf einen 5-wöchigen Zyklus umgestellt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der PROs in den Studienarmen

Therapiearme	Erhebungszeitpunkte (Woche)																	
	0		5			10		15		20			25		30		35	...
Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	0		5			10		15		20			25		30		35	...
Bortezomib + Dexamethason	0	3		6	9		12	15	18		21	24		29		34		...

Das Vorgehen des pU, unabhängig von der Länge des Zyklus die Erhebung jeweils am 1. Tag eines Zyklus vorzunehmen, ist sachgerecht, da so vermieden wird, dass Erhebungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb eines Zyklus stattfinden, was dadurch bedingte mögliche Verzerrungen vermindert. Aus den über die ersten 8 Zyklen bestehenden unterschiedlichen Zykluslängen zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm ergibt sich jedoch eine erhöhte Anzahl an Erhebungszeitpunkten im Vergleichsarm: Bis zu Woche 21 sind dies 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, während es im Vergleichsarm 7 Erhebungszeitpunkte sind. Dies kann potenziell dazu führen, dass eine Verschlechterung in dem Studienarm mit mehr Erhebungen (Vergleichsarm) häufiger beobachtet wird als im Studienarm mit weniger Erhebungen (Interventionsarm).

Aus den Kaplan-Meier-Kurven wird deutlich, dass für die meisten Skalen die Mehrzahl der Ereignisse bereits frühzeitig auftreten, sodass diese Ereignisse überwiegend in den Zeitraum der unterschiedlich häufigen Erhebungen fallen (in die ersten 8 Zyklen). Die vorgelegten Analysen sind aus diesem Grund auf Basis der vorliegenden Informationen nicht interpretierbar.

In der vorliegenden Situation mit unterschiedlichen Zykluslängen gibt es keine optimale Auswertungsstrategie, da einerseits die Erhebung jeweils zum Zyklusbeginn in beiden Armen sachgerecht ist, dies aber gleichzeitig zu dem beschriebenen Problem der unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen führt. Daher sind zusätzliche Analysen erforderlich. Eine Möglichkeit wäre etwa für die Responderanalysen für den Zeitraum der ersten 8 Zyklen ausschließlich die Erhebungen zu berücksichtigen, die zum gleichen Zeitpunkt erfolgen. Dies würde allerdings in der vorliegenden Konstellation bedeuten, dass lediglich die Erhebung zum Zeitpunkt Woche 15 in die Analyse eingehen würde und damit die ganz überwiegende Anzahl der Erhebungen unberücksichtigt bliebe. In der vorliegenden Situation erscheint es daher sachgerecht, alle die Erhebungszeitpunkte einzuschließen, die maximal eine Woche auseinanderliegen (siehe Tabelle 14). Dies ergibt eine gleiche Anzahl an Erhebungen in beiden Armen.

Tabelle 14: Zu berücksichtigende Erhebungszeitpunkte bei einer Auswertung mit gleicher Anzahl an Erhebungen

Therapiearme	Erhebungszeitpunkte (Woche) <sup>a</sup>																
Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	0		5			10		15		20		25		30		35	...
Bortezomib + Dexamethason	0			6	9			15			21	24		29		34	...
a. Die Erhebungen zu Woche 3, 12 und 18 im Vergleichsarm mit Bortezomib + Dexamethason werden nicht berücksichtigt.																	

Unabhängig von der Frage der unterschiedlichen Anzahl an Erhebungszeitpunkten geht aus der Betrachtung der Verlaufskurven zu den patientenberichteten Endpunkten hervor, dass ein Modell mit einer linearen Anpassung, die bei einem Random Coefficients Modell vorgenommen wird, nicht angemessen ist.

#### I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: E: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> )	Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	Katarakt (PT, schwere UEs <sup>d</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>a,b</sup>
BOSTON	N	H <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, g</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, h</sup>
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Herzerkrankungen“ (SOC, UEs) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, SUEs), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schwere UEs), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs).</p> <p>c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf vom Vergleichsarm in den Interventionsarm wechseln (38,6 %); keine Angaben zu den Zeitpunkten des Wechsels; keine Angaben zu den Folgetherapien</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. Auswertung nach Safety-Population: alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, Auswertung nach der Behandlung, die die Patientin oder der Patient erhalten hat (SVd oder Vd)</p> <p>f. unvollständig beobachtete Patientinnen und Patienten aufgrund von deutlich unterschiedlichen Gründen für den Therapieabbruch</p> <p>g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch</p> <p>h. fehlende Verblindung bei spezifischen UEs, die nicht schwer oder nicht schwerwiegend sind</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

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 [22] 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. Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen mittels eines Rank Preserving Structure Failure Time – Models (RPSFTM) sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. So fehlt für diese komplexe Auswertung eine angemessene, ausführliche Dokumentation [22], um die durchgeführte Auswertung beurteilen zu können. Insbesondere ist die zugrunde liegende Annahme des Common Treatment Effects gerade im onkologischen Bereich kritisch zu sehen. Des Weiteren ist der Accelerated-Failure-Time-Faktor  $\Psi$ , welcher im RPSFTM geschätzt wird, kein Effektmaß für einen Unterschied zwischen den Therapien für das Gesamtüberleben. Stattdessen kann mit  $\Psi$  für eine Patientin oder einen Patienten aus dem Interventionsarm der Skalierungsfaktor beschrieben werden, um den sich die Überlebenszeit verändert gegenüber der Zeit, die sie oder er unter der Kontrollintervention erfahren hätte. Mithilfe von  $\Psi$  könnten Überlebenszeitanalysen gerechnet und Hazard Ratios geschätzt werden, diese Analysen legt der pU aber nicht vor. Das Treatment Switching wird ebenfalls im hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt berücksichtigt.

Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1).

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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs sowie zu den spezifischen UEs, die nicht schwer / nicht schwerwiegend sind, wird wegen der fehlenden Verblindung zusätzlich als hoch eingeschätzt.

### ***Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit***

Für die Bewertung liegt die offene RCT BOSTON vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wird als hoch bewertet.

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben entspricht der Einsatz von Bortezomib über 8 Zyklen hinaus nicht den Vorgaben der Fachinformation für Bortezomib [14]. 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.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason  HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Studie BOSTON</b>					
<b>Mortalität (Datenschnitt 22.03.2022)</b>					
Gesamtüberleben	195	36,7 [31,7; n. b.] 74 (38,0)	207	n. e. [26,9; n. b.] 83 (40,1)	0,93 [0,67; 1,27]; 0,633
<b>Morbidität (Datenschnitt 15.02.2021)</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
EORTC-QLQ-CIPN20			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 15.02.2021)</b>					
EORTC QLQ-C30			keine geeigneten Daten <sup>b</sup>		
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 05.06.2022)</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	195	– 194 (99,5)	204	– 198 (97,1)	–
SUEs	195	– 109 (55,9)	204	– 79 (38,7)	RR: 1,44 [1,17; 1,79]; < 0,001 <sup>c</sup>
schwere UEs <sup>d</sup>	195	– 169 (86,7)	204	– 128 (62,7)	RR: 1,38 [1,23; 1,56]; < 0,001 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UEs	195	– 42 (21,5)	204	– 35 (17,2)	RR: 1,26 [0,84; 1,88]; 0,275 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	195	– 35 (17,9)	204	– 7 (3,4)	RR: 5,23 [2,38; 11,50]; < 0,001 <sup>c</sup>
Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs <sup>d</sup> )			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
Katarakt (PT, schwere UEs <sup>d</sup> )	195	– 22 (11,3)	204	– 4 (2,0)	RR: 5,75 [2,02; 16,40]; < 0,001 <sup>c</sup>
Herzkrankungen (SOC, UEs)	195	– 35 (17,9)	204	– 16 (7,8)	RR: 2,29 [1,31; 4,00]; 0,003 <sup>c</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	195	– 14 (7,2)	204	– 5 (2,5)	RR: 2,93 [1,08; 7,98]; 0,027 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	195	– 96 (49,2)	204	– 48 (23,5)	RR: 2,09 [1,57; 2,78]; < 0,001 <sup>c</sup>

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	195	– 65 (33,3)	204	– 36 (17,6)	RR: 1,89 [1,32; 2,70]; < 0,001 <sup>e</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	195	– 50 (25,6)	204	– 16 (7,8)	RR: 3,27 [1,93; 5,54]; < 0,001 <sup>e</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	195	– 43 (22,1)	204	– 17 (8,3)	RR: 2,65 [1,56; 4,48]; < 0,001 <sup>e</sup>

a. HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet).

b. zur näheren Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

c. eigene Berechnung; Effektschätzung und 95 %-KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23])

d. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

e. zum finalen Wirksamkeitsdatenschnitt Datenschnitt vom 15.02.2021 lagen die Ereignisraten für das PT periphere Neuropathie (schwere UEs) bei 9 (4,6) vs. 18 (8,8). Zum späteren Datenschnitt vom 05.06.2022 lagen die Ereignisraten bei 6 (3,1) und 13 (6,4). Die geringere Anzahl an Ereignissen zum Datenschnitt vom 05.06.2022 ist nicht nachvollziehbar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für dieses UE als nicht interpretierbar angesehen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (siehe Abschnitt I 4.4). In der Gesamtschau der vorliegenden Daten lassen sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretieren. 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 Herzerkrankungen (UEs), 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter ( $< 65$  /  $\geq 65$  Jahre)
- R-ISS-Stadium (Stadium I und Stadium II / Stadium III)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B.2 dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Studie BOSTON</b>						
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben <sup>a</sup>						
Alter						
< 65 Jahre	86	34,2 [24,6; n. b.] 38 (44,2)	75	n. e. 21 (28,0)	1,85 [1,05; 3,27]	0,031
$\geq 65$ Jahre	109	n e. [32,2; n. b.] 36 (33,0)	132	26,6 [21,4; n. b.] 62 (47,0)	0,63 [0,41; 0,95]	0,028
Gesamt					Interaktion:	0,003
<b>Nebenwirkungen</b>						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>						
Geschlecht						
Männer	115	– 29 (25,2)	113	– 22 (19,5)	RR: 1,30 [0,79; 2,11] <sup>d</sup>	0,321
Frauen	80	– 36 (45,0)	91	– 14 (15,4)	RR: 2,93 [1,71; 5,02] <sup>d</sup>	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,028
a. Datenschnitt 22.03.2022						
b. operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ .						
c. Datenschnitt 05.06.2022						
d. eigene Berechnung; Effektschätzung und 95 %-KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23])						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre bei Studieneinschluss zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigt sich beim Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings ist dieses Ergebnis wie beschrieben 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  $\geq 65$  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.

## **Nebenwirkungen**

### ***Weitere spezifische UEs***

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Es ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	nicht sinnvoll interpretierbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC-QLQ-CIPN20)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	55,9 vs. 38,7 RR: 1,44 [1,17; 1,79] RR: 0,69 [0,56; 0,85] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 $\leq$ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	86,7 vs. 62,7 RR: 1,38 [1,23; 1,56] RR: 0,72 [0,64; 0,81] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 $\leq$ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	21,5. vs. 17,2 RR: 1,26 [0,84; 1,88] RR: 0,79 [0,53; 1,19] <sup>c</sup> p = 0,275	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	17,9 vs. 3,4 RR: 5,23 [2,38; 11,50] RR: 0,19 [0,09; 0,42] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Periphere Neuropathie (schwere UEs)	keine geeigneten Daten	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
Katarakt (schwere UEs)	11,3 vs. 2,0 RR: 5,75 [2,02; 16,40] RR: 0,17 [0,06; 0,50] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Herzkrankungen (SOC, UEs)	17,9 vs. 7,8 RR: 2,29 [1,31; 4,00] RR: 0,44 [0,25; 0,76] <sup>c</sup> p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	7,2 vs. 2,5 RR: 2,93 [1,08; 7,98] RR: 0,34 [0,13; 0,93] <sup>c</sup> p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 $\leq$ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	49,2 vs. 23,5 RR: 2,09 [1,57; 2,78] RR: 0,48 [0,36; 0,64] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	33,3 vs. 17,6 RR: 1,89 [1,32; 2,70] RR: 0,53 [0,37; 0,76] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Geschlecht		
Männer	25,2 vs. 19,5 RR: 1,30 [0,79; 2,11] p = 0,321	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Frauen	45,0 vs. 15,4 RR: 2,93 [1,71; 5,02] RR: 0,34 [0,20; 0,58] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	25,6 vs. 7,8 RR: 3,27 [1,93; 5,54] RR: 0,31 [0,18; 0,25] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	22,1 vs. 8,3 RR: 2,65 [1,56; 4,48] RR: 0,38 [0,22; 0,64] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko $\geq$ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>	
–	–
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>	
–	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herzerkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> <p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich darunter <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> <li>▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich darunter <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Katarakt: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> <li>▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>
Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht sinnvoll interpretierbar.	
Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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  $\geq 65$ -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 multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben, der Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>	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 <b>fett</b> 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Karyopharm Therapeutics. A Phase 3 randomized, controlled, open-label study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM); Clinical Study Report KCP-330-023 [unveröffentlicht]. 2021.
3. Karyopharm Therapeutics. Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110562>.
4. Karyopharm Therapeutics. A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. 2017 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003957-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003957-14).
5. Karyopharm Therapeutics. A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-Label Study Of Selinexor, Bortezomib, AND Dexamethasone (SVD) Versus Bortezomib AND Dexamethasone (VD) In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - BOSTON [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19811>.
6. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10262): 1563-1573. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3).
7. Auner HW, Gavriatopoulou M, Delimpasi S et al. Effect of age and frailty on the efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *Am J Hematol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.26172>.
8. Mateos MV, Gavriatopoulou M, Facon T et al. Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 1-5.
9. Richard S, Chari A, Delimpasi S et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. *Am J Hematol* 2021; 96(9): 1120-1130. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.26261>.

10. Delimpasi S, Mateos MV, Auner HW et al. Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal impairment: Subgroup analysis from the BOSTON study. *Am J Hematol* 2022; 97(3): E83-E86. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.26434>.
11. Dolph M, Tremblay G, Gilligan AM et al. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *JHEOR* 2021; 8(2): 26-35. <https://dx.doi.org/10.36469/001c.27080>.
12. Dolph M, Tremblay G, Leong H. Cost Effectiveness of Triplet Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM) Based on Results from the Phase III BOSTON Trial. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(11): 1309-1325. <https://dx.doi.org/10.1007/s40273-021-01068-9>.
13. European Medicines Agency. Nexpovio; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nexpovio-h-c-005127-ii-0001-g-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nexpovio-h-c-005127-ii-0001-g-epar-assessment-report_en.pdf).
14. Medac. Bortezomib medac 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022999>.
15. Takeda Pharmaceuticals America. Velcade full prescribing information [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021602s046lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021602s046lbl.pdf).
16. Stemline. NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023843>.
17. Jordan K, Jahn F, Feyer P et al. Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie [online]. 2021 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@@guideline/html/index.html>.
18. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples\\_Myelom/LL\\_Multiples\\_Myelom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Daratumumab (D-812) [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-809/2022-08-08\\_Wortprotokoll\\_Daratumumab\\_D-812.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-809/2022-08-08_Wortprotokoll_Daratumumab_D-812.pdf).
20. Wörmann B, Driessen C, Einsele H et al. Multiples Myelom [online]. 2018 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-04\\_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien\\_Arbeitspapier\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf).
23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Selinexor*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
(selinexor OR KPT-330) AND Myeloma

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
(selinexor* OR KPT-330 OR KPT330 OR (KPT 330)) AND Myeloma*

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
(selinexor OR KPT-330 OR KPT 330 OR KPT330) AND Myeloma

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

### I Anhang B.1 Mortalität

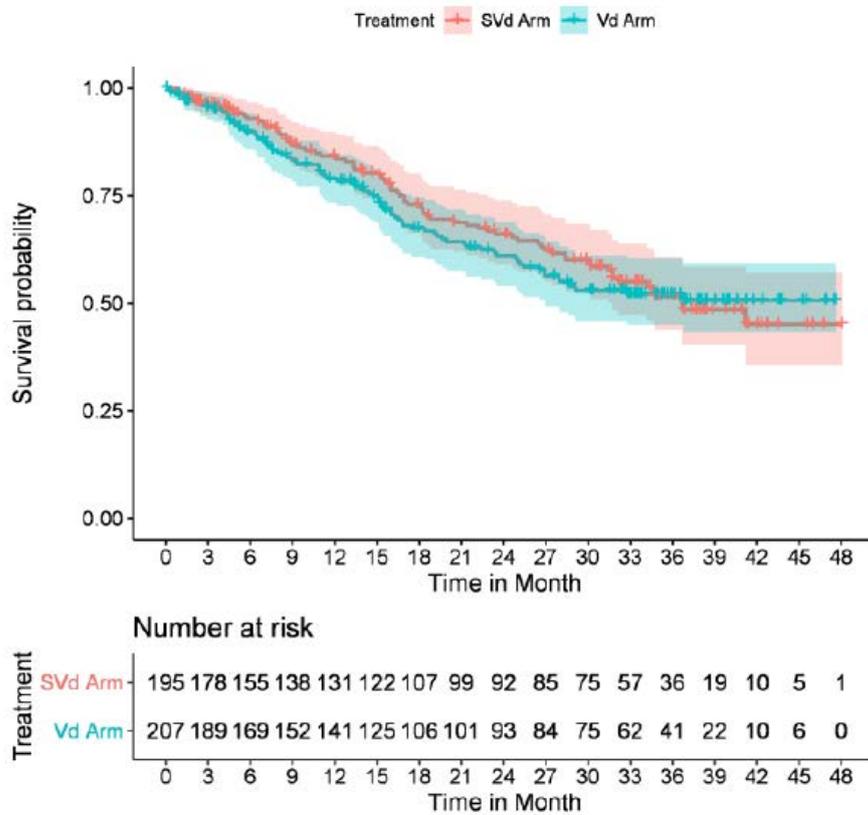


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie BOSTON, Datenschnitt vom 22.03.2022)

**I Anhang B.2 Subgruppenergebnisse**

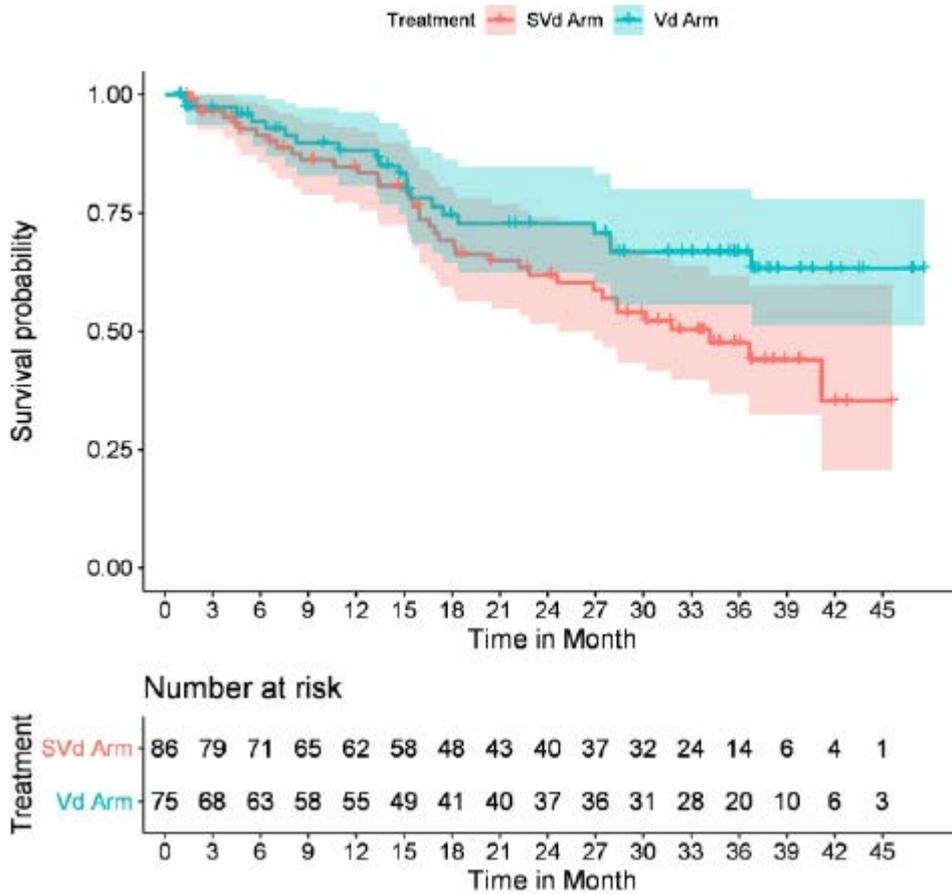


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Alter < 65 Jahre (Studie BOSTON, Datenschnitt vom 22.03.2022)

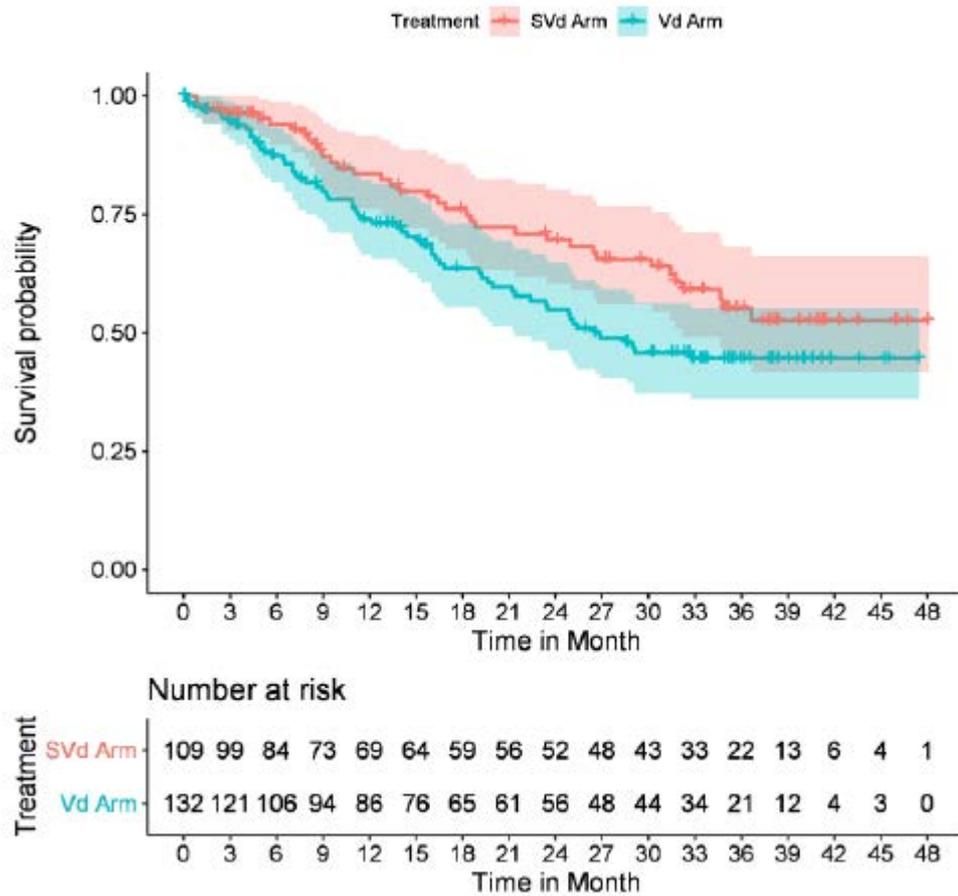


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre (Studie BOSTON, Datenschnitt vom 22.03.2022)

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOC<sub>s</sub> und PT<sub>s</sub> gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 2$  Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204
<b>BOSTON</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	194 (99,5)	198 (97,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	139 (71,3)	101 (49,5)
Ermüdung	82 (42,1)	37 (18,1)
Asthenie	49 (25,1)	27 (13,2)
Fieber	31 (15,9)	26 (12,8)
Ödem peripher	23 (11,8)	29 (14,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	131 (67,2)	77 (37,8)
Thrombozytopenie	114 (58,5)	50 (24,5)
Anämie	72 (36,9)	47 (23,0)
Neutropenie	28 (14,4)	11 (5,4)
Lymphopenie	10 (5,1)	2 (1,0)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
	N = 195	N = 204
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	138 (70,8)	120 (58,8)
Infektion der oberen Atemwege	30 (15,4)	25 (12,3)
Pneumonie	33 (16,9)	32 (15,7)
Bronchitis	25 (12,8)	21 (10,3)
Nasopharyngitis	23 (11,8)	11 (5,4)
Atemwegsinfektion	16 (8,2)	8 (3,9)
Infektion der unteren Atemwege	14 (7,2)	11 (5,4)
Harnwegsinfektion	14 (7,2)	9 (4,4)
Grippe	12 (6,2)	7 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137 (70,3)	93 (45,6)
Übelkeit	98 (50,3)	21 (10,3)
Diarrhö	66 (33,9)	53 (26,0)
Erbrechen	40 (20,5)	10 (4,9)
Obstipation	33 (16,9)	36 (17,7)
Abdominalschmerz	10 (5,1)	4 (2,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	108 (55,4)	55 (27,0)
Appetit vermindert	70 (35,9)	10 (4,9)
Hypokaliämie	18 (9,2)	11 (5,4)
Hypophosphatämie	16 (8,2)	7 (3,4)
Hypokalzämie	15 (7,7)	6 (2,9)
Hyponatriämie	13 (6,7)	3 (1,5)
Hyperglykämie	14 (7,2)	11 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	109 (55,9)	127 (62,3)
Periphere Neuropathie	38 (19,5)	61 (29,9)
Schwindelgefühl	24 (12,3)	10 (4,9)
Kopfschmerzen	20 (10,3)	13 (6,4)
Periphere sensorische Neuropathie	19 (9,7)	26 (12,8)
Dysgeusie	13 (6,7)	1 (0,5)
Polyneuropathie	12 (6,2)	14 (6,9)
Parästhesie	5 (2,6)	16 (7,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83 (42,6)	68 (33,3)
Husten	35 (18,0)	28 (13,7)
Dyspnoe	19 (9,7)	28 (13,7)
Schmerzen im Oropharynx	14 (7,2)	4 (2,0)
Epistaxis	11 (5,6)	3 (1,5)
Belastungsdyspnoe	10 (5,1)	9 (4,4)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	77 (39,5)
Rückenschmerzen	30 (15,4)	29 (14,2)
Schmerz in einer Extremität	10 (5,1)	17 (8,3)
Arthralgie	13 (6,7)	20 (9,8)
Muskelspasmen	7 (3,6)	12 (5,9)
Untersuchungen	88 (45,1)	62 (30,4)
Gewicht erniedrigt	51 (26,2)	25 (12,3)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (6,7)	7 (3,4)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (5,1)	6 (2,9)
Kreatinin im Blut erhöht	11 (5,6)	7 (3,4)
Augenerkrankungen	78 (40,0)	43 (21,1)
Katarakt	43 (22,1)	14 (6,9)
Sehverschlechterung	14 (7,2)	4 (2,0)
Sehen verschwommen	13 (6,7)	9 (4,4)
Psychiatrische Erkrankungen	56 (28,7)	43 (21,1)
Schlaflosigkeit	31 (15,9)	32 (15,7)
Verwirrtheitszustand	16 (8,2)	2 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (23,6)	32 (15,7)
Ausschlag	6 (3,1)	11 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (21,0)	24 (11,8)
Sturz	11 (5,6)	8 (3,9)
Überdosis	10 (5,1)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	36 (18,5)	42 (20,6)
Hypertonie	17 (8,7)	16 (7,8)
Hypotonie	11 (5,6)	12 (5,9)
Herzerkrankungen	35 (18,0)	16 (7,8)
Tachykardie	10 (5,1)	3 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (13,3)	18 (8,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (7,2)	4 (2,0)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204
<b>BOSTON</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	109 (55,9)	79 (38,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56 (28,7)	40 (19,6)
Pneumonie	24 (12,3)	25 (12,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (9,7)	4 (2,0)
Herzerkrankungen	14 (7,2)	10 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (7,2)	5 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (6,7)	3 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (5,1)	4 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (4,1)	10 (4,9)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204
<b>BOSTON</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs</b>	169 (86,7)	128 (62,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	96 (49,2)	48 (23,5)
Thrombozytopenie	78 (40,0)	32 (15,7)
Anämie	32 (16,4)	20 (9,8)
Neutropenie	17 (8,7)	6 (2,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	65 (33,3)	36 (17,7)
Pneumonie	23 (11,8)	23 (11,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	50 (25,6)	16 (7,8)
Ermüdung	26 (13,3)	2 (1,0)
Asthenie	16 (8,2)	9 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (22,1)	17 (8,3)
Hypophosphatämie	10 (5,1)	3 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (18,0)	7 (3,4)
Übelkeit	15 (7,7)	0 (0,0)
Diarrhoe	14 (7,2)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	24 (12,3)	4 (2,0)
Katarakt	22 (11,3)	4 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (10,3)	27 (13,2)
Periphere Neuropathie	6 (3,1)	13 (6,4)
Gefäßerkrankungen	14 (7,2)	14 (6,9)
Herzerkrankungen	13 (6,7)	9 (4,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (6,2)	12 (5,9)
Untersuchungen	22 (11,3)	24 (11,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (5,6)	5 (2,5)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204
<b>BOSTON</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	42 (21,5)	35 (17,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (6,7)	4 (2,0)
Ermüdung	7 (3,6)	1 (0,5)
Asthenie	2 (1,0)	2 (1,0)
Ödem peripher	2 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (6,2)	20 (9,8)
Periphere Neuropathie	6 (3,1)	12 (5,9)
Polyneuropathie	3 (1,5)	2 (1,0)
Autonome Neuropathie	1 (0,5)	2 (1,0)
Kognitive Störung	1 (0,5)	2 (1,0)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	2 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (4,6)	3 (1,5)
Übelkeit	6 (3,1)	0 (0,0)
Erbrechen	4 (2,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (1,0)	1 (0,5)
Schmerzen Oberbauch	0 (0,0)	2 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (3,1)	2 (1,0)
Appetit vermindert	4 (2,1)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (3,1)	1 (0,5)
Verwirrheitszustand	2 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,6)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	4 (2,1)	0 (0,0)
Anämie	2 (1,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (2,1)	2 (1,0)
Myopathie	1 (0,5)	2 (1,0)
Untersuchungen	3 (1,5)	2 (1,0)
Gewicht erniedrigt	2 (1,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,5)	5 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	2 (1,0)
Dyspnoe	0 (0,0)	2 (1,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 2$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang D 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.

*„Anwendungsgebiet A und B*

*Die ausführlichen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selinexor in den 2 Anwendungsgebieten des vorliegenden Dokuments sind in der Fachinformation von Selinexor aufgeführt. Generell muss die Behandlung mit Selinexor unter der Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind. In beiden Anwendungsgebieten sollte die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Entsprechende Dosierungen und Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen oder Toxizitäten sind den Fachinformationen von Selinexor, beziehungsweise von Bortezomib und Dexamethason zu entnehmen. Eine Dosisanpassung ist für folgende besondere Patientenpopulation nicht erforderlich: Patienten über 65 Jahre, Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung, Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Hämodialyse, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht ausreichend Daten vor, um eine Dosisempfehlung auszusprechen. Für die Anwendung von Selinexor bei Kindern liegen keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor. Ein relevanter Nutzen von Selinexor zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Kindern ist somit nicht gegeben.*

*Selinexor ist zum Einnehmen bestimmt. Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) ist einmal wöchentlich an Tag 1 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit oral einzunehmen. Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) ist an den Tagen 1 und 3 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit einzunehmen. Die Tablette ist ganz mit Wasser zu schlucken. Sie darf nicht zerdrückt, zerkaut, zerbrochen oder geteilt werden, um das Risiko einer Hautreizung durch den Wirkstoff zu vermeiden. Sie kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.*

*Vor beziehungsweise während der Behandlung mit Selinexor sind insbesondere folgende Begleitbehandlungen vorzusehen: angemessene Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr (auch intravenöse Hydratation bei erhöhtem Dehydratationsrisiko) und prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (5-HT<sub>3</sub>: 5-Hydroxytryptamin-3) und/oder anderer Antiemetika.*

*Weiterhin soll während der Behandlung mit Selinexor besondere Aufmerksamkeit auf hämatologische Veränderungen wie eine Thrombozytopenie, Neutropenie aber auch häufige mitunter schwere gastrointestinale Toxizitäten gelegt werden. Generell kann diesen Erscheinungen mit Dosisanpassungen oder -unterbrechungen begegnet werden. Im Falle einer Thrombozytopenie sind auch Thrombozytentransfusionen in Betracht zu ziehen, eine Neutropenie kann mit koloniestimulierenden Faktoren gemäß medizinischen Richtlinien*

*behandelt werden und bei starkem Flüssigkeitsverlust durch gastrointestinale Ereignisse sollten Flüssigkeiten mit Elektrolyten verabreicht werden.*

*Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist auf Grund möglicher fötaler Schäden zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter wird während der Behandlung mit Selinexor empfohlen, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Das Stillen sollte während der Anwendung mit Selinexor und für eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.*

*Selinexor kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.6
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer.....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 2.2 Verbrauch .....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 3 Literatur .....</b>	<b>II.13</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.10

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten

## **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**

Die Erkrankung des multiplen Myeloms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass neue Therapieformen erforderlich sind, um Resistenzen und Refraktaritäten gegenüber Wirkstoffen aus Mehrfachkombination in den frühen Linien der Behandlung des multiplen Myeloms zu überwinden.

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

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU legt eine Anzahl von 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zugrunde. Er bezieht sich dabei auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Elotuzumuab aus dem Jahr 2016 [2], Ixazomib aus dem Jahr 2017 [3] und Carfilzomib aus den Jahren 2018 [4] und 2021 [5]. Die jeweilige Zielpopulation umfasste erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem abgeschlossenen Verfahren ist naheliegend, da es sich im vorliegenden Verfahren formal um dieselbe Zielpopulation handelt.

Den vom pU herangezogenen Beschlüssen lagen die im Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen des damaligen pU aus dem Jahr 2015 zugrunde [6]. Diese konnten in der entsprechenden Bewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie nicht abschließend bewertet werden [7]. Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Aktualisierung der Datengrundlage insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation erforderlich ist.

### 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

Auf Basis der Fallzahlen der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [8] zur Inzidenz der Erkrankungen, die unter dem Code C90 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen), ermittelt der pU jeweils eine jährliche Steigerungsrate für die Jahre 2013 bis 2018 sowie für die Jahre 1999 bis 2018. Ausgehend von der prognostizierten Inzidenz des Jahres 2022 (6500 Fälle) aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2017 / 2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [9] prognostiziert der pU mithilfe dieser Steigerungsraten 6041 bis 6885 inzidente Fällen mit der ICD-10-Diagnose C90 für das Jahr 2027.

Auf eine ähnliche Weise prognostiziert der pU die 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenz für die ICD-10-Diagnose C90. Als Basis dienen ihm die Angaben des RKI zur 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2018. Mithilfe der Steigerungsraten, die er über die jeweiligen Prävalenzen der Jahre 2013 bis 2018 und der Jahre 2004 bis 2018 aus den Daten des ZfKD [8] ermittelt, prognostiziert er für die 5-Jahres-Prävalenz 22 150 bis 25 827 Fälle und für die 10-Jahres-Prävalenz 37 083 bis 40 570 Fälle mit der ICD-10-Diagnose C90 für das Jahr 2027.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben	4700–7000	Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen in den Beschlüssen des G-BA zu vorherigen Verfahren [2-5]. Den vom pU herangezogenen Beschlüssen lagen die im Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen aus dem Jahr 2015 zugrunde [6]. Diese konnten in der entsprechenden Dossierbewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [7].
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## 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 für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason folgende Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- 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.

Der pU ermittelt für alle Kombinationstherapien die Kosten für das 1. Behandlungsjahr. Dabei stellt er für Daratumumab die Kosten ausschließlich für die subkutane Darreichungsform dar, die im Folgenden bewertet wird. Daneben ist auch eine intravenöse Darreichungsform verfügbar.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Angaben der Fachinformationen [1,10-14]. Sofern in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr (365 Tage) zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, wobei folgendes zu beachten ist:

Der pU legt korrekt den Behandlungsmodus der Kombinationstherapie von Selinexor, Bortezomib und Dexamethason laut Fachinformation [1] zugrunde. Auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr, einer Zykluslänge von 35 Tagen laut Fachinformation [1] sowie Rundung der Zyklusanzahl (10,4) ergibt sich eine marginal abweichende Anzahl an Behandlungstagen (in der Nachkommastelle) als vom pU angegeben.

Gemäß Fachinformation kann Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über 4 Behandlungszyklen, in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin über 8 Behandlungszyklen mit jeweils 21 Tagen verabreicht werden [10]. Eine Verlängerung der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit und ist patientenindividuell unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergeben sich folgende Spannen für die Behandlungsdauer: 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination

mit Dexamethason und 8 bis 17,4 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin für das 1. Behandlungsjahr. Der pU setzt für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason 4 bis 8 Zyklen und in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin ausschließlich 8 Zyklen an. Somit berücksichtigt er für letztere Kombinationstherapie keine Spanne zur Behandlungsdauer.

Der pU nimmt bei den Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie falls erforderlich eine Rundung auf vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr vor.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,10-14].

Der Verbrauch von Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht, jener von Carfilzomib, Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU rechnet gemäß dem Mikrozensus des Jahres 2017 mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [15]. Die KOF mit 1,9 m<sup>2</sup> ermittelt er anhand der DuBois-Formel unter Hinzuziehung der durchschnittlichen Angaben des Mikrozensus [15]. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Dosis und das Behandlungsschema von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid und in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib wird auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Daratumumab verwiesen [14]. Dort ist eine gesonderte Dosierung unter anderem für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren ausgewiesen, die nicht berücksichtigt ist.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selinexor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Kombinationspartner von Selinexor sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder.

Für Dexamethason Tabletten mit je 8 mg Wirkstoff legt der pU korrekt den Festbetrag zugrunde, zieht jedoch keinen Herstellerrabatt ab, sondern nur den Apothekenrabatt. Für Dexamethason mit einer Zieldosis von 20 mg veranschlagt der pU halbe Tabletten zu je 40 mg Wirkstoff. Es stehen Tabletten mit jeweils 20 mg zur Verfügung, die keine Halbierung erfordern.

Für pegyliertes liposomales Doxorubicin legt der pU pro Gabe jeweils eine Flasche mit 50 mg und 20 mg Wirkstoff zugrunde. Die Zieldosis kann auch mit 3 Flaschen zu je 20 mg erreicht werden. Dies führt zu geringeren Kosten.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für eine Prämedikation bei Daratumumab [14] sowie bei Elotuzumab [12] und für eine Testung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion bei Carfilzomib [13] sowie bei Lenalidomid [11]. Dies ist nachvollziehbar.

Laut Fachinformation ist vor und während der Behandlung mit Selinexor eine prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-Hydroxytryptamin(HT)3-Antagonisten und / oder anderen Antiemetika vorzusehen [1]. Dies berücksichtigt der pU nicht, da daraus nicht pauschal auf den tatsächlichen Einsatz geschlossen werden könne und die entstehenden Kosten nicht quantifizierbar seien.

Für Dexamethason mit 8 mg Wirkstoff pro Einheit in der intravenösen Darreichungsform und Paracetamol, jeweils als Prämedikation, setzt der pU nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags an.

Bei einigen Wirkstoffen wie Selinexor, Carfilzomib, Bortezomib und Lenalidomid sind gemäß Fachinformationen [1,10,11,13] jeweils unterschiedliche Blutuntersuchungen wie z. B. eine Überwachung der Thrombozytenwerte durchzuführen. Die Kosten dafür sind vom pU nicht berücksichtigt. Zudem können Kosten für die Verabreichung einer Infusion z. B. bei Carfilzomib angesetzt werden.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind bei den vom pU veranschlagten Anzahlen von Gaben pro Jahr plausibel.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 173 670,76 €. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2. Die Jahrestherapiekosten für sämtliche Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (mit der angesetzten Behandlungsdauer) in der Größenordnung plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die	170 293,06	0	3377,70	173 670,76	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin	zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben	48 201,20	0	3240,00	51 441,20	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind für die vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
Bortezomib + Dexamethason		13 720,26– 27 467,19	0	1296,00– 2592,00	15 016,26– 30 059,19	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Lenalidomid + Dexamethason		1305,29	106,40	0	1411,69	
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		89 392,51	464,51–465,26	2130,00	91 987,02– 91 987,77	
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		83 065,62	106,40	6156,00	89 328,02	
Carfilzomib + Dexamethason		154 626,12	106,40	6318,00	161 050,52	
Daratumumab <sup>b</sup> + Lenalidomid + Dexamethason		134 685,81	353,64–354,22	0	135 039,45– 135 040,03	
Daratumumab <sup>b</sup> + Bortezomib + Dexamethason		149 436,45	293,95–294,47	2592,00	152 322,40– 152 322,92	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

<b>Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Arzneimittelkosten in €<sup>a</sup></b>	<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €<sup>a</sup></b>	<b>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €<sup>a</sup></b>	<b>Jahres-therapiekosten in €<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
a. Angaben des pU. Die Kostenangaben beruhen teilweise auf einer Addition der Angaben im Dossier. b. Die Angaben zu den Kosten von Daratumumab beruhen auf der subkutanen Darreichungsform. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass die Behandlung des multiplen Myeloms ab einer 2. Linie patientenindividuell erfolgt und die Zulassung neuer Therapieoptionen zu einer Änderung des Behandlungsschemas führen kann. Zudem thematisiert er verschiedene Einflüsse auf den Versorgungsanteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wie Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Selinexor und die Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason können laut pU im ambulanten und stationären Versorgungsbereich eingesetzt werden. Die Versorgung mit Selinexor werde voraussichtlich zum größten Teil im ambulanten Bereich durchgeführt werden.

Der pU geht davon aus, dass auf Grund der Vielzahl an Therapiemöglichkeiten nicht alle Patienten in der Zielpopulation mit Selinexor behandelt werden. Der Anteil der Patienten, die mit Selinexor behandelt werden, lasse sich allerdings zu diesem Zeitpunkt noch nicht quantifizieren.

### II 3 Literatur

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

1. Stemline Therapeutics. NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab [online]. 2016 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib [online]. 2017 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Ixazomib\\_D-272\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-302\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) [online]. 2021 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4927/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-617\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4927/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_BAnz.pdf).
6. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/dossier>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G15-16\\_Carfilzomib\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).

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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
10. Medac. Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 10.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Ethypharm. Lenalidomid Ethypharm 25 mg Hartkapseln. 2021.
12. Bristol Myers Squibb. Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016.
13. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
14. Janssen-Cilag. DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung. 2016.
15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).