

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 + 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 Dexamethason (im Folgenden Selinexor + Dexamethason) im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 Proteasom-Inhibitoren, 2 immunmodulatorischen Arzneimitteln und 1 monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplemyelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 Proteasom-Inhibitoren, 2 immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist ^b	<p>eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) ▪ Melphalan ▪ Doxorubicin ▪ Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) ▪ Vincristin ▪ Dexamethason ▪ Prednisolon ▪ Prednison ▪ Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.</p>	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt dem G-BA und benennt eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings weicht er von den Vorgaben des G-BA dahingehend ab, dass er nur einzelne Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapie, nicht aber die vom G-BA formulierten Kombinationstherapien und auch nicht Isatuximab benennt. Das Vorgehen des pU bleibt für die Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine relevanten Daten vorlegt.

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

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine direkt vergleichende RCT zwischen Selinexor + Dexamethason und der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Selinexor durch. Er identifiziert die Studien STORM und XPORT-MM-028. Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Im Zuge der bibliographischen Recherche für Selinexor identifiziert der pU die Arbeiten Cornell 2021 und Richardson 2021. In Cornell 2021 werden die Ergebnisse der Selinexor Studie STORM mit Ergebnissen der Studie MAMMOTH verglichen, in der die Patientinnen und Patienten eine konventionelle Therapie erhielten. In Richardson 2021 werden Ergebnisse der Studie STORM mit Ergebnissen von Patientinnen und Patienten, die eine konventionelle Therapie erhielten, aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) verglichen. Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vor. Durch die fehlende Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist der Studienpool potenziell unvollständig.

Ungeachtet dessen, dass der Studienpool des pU potenziell unvollständig ist, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Selinexor + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selinexor

Studie STORM

Die pivotale Studie STORM ist eine abgeschlossene, multizentrische 1-armige Studie. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen, die mit 4 oder 5 Wirkstoffen vorbehandelt und gegenüber 2 bzw. 3 Wirkstoffklassen refraktär waren oder mindestens 3 Vortherapien (inklusive Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, und Daratumumab sowie einem Alkylanz) erhalten haben. Die Intervention bestand aus Selinexor + Dexamethason. Primärer Endpunkt der Studie war die Overall Response Rate. Der pU stellt die Ergebnisse der Studie STORM in seinem Dossier deskriptiv für die Teilpopulation dar, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entspricht.

Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zieht der pU aggregierte Daten einer Teilpopulation der Studie STORM basierend auf den Auswertungen der Publikation Cornell 2020 heran. Diese Patientinnen und Patienten waren mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Pomalidomid, Lenalidomid und Daratumumab sowie einem Alkylanz vorbehandelt und gegenüber 3 Wirkstoffklassen refraktär.

Studie XPORT-MM-028

Die Studie XPORT-MM-028 ist eine noch laufende, multizentrische Studie, in der unter anderem verschiedene Selinexor- und Dexamethason-Dosierungen miteinander verglichen werden. Auf die betreffenden 3 Behandlungsarme mit Selinexor + Dexamethason in unterschiedlichen Dosierungen wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 2 Proteasominhibitoren, 2 Immunmodulatoren und einem Anti-CD38-Antikörper randomisiert (Sd-Teil der Studie). Der pU stellt die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten, die Selinexor + Dexamethason gemäß der Fachinformation erhielten, im Dossier deskriptiv dar.

Vom pU vorgelegte Evidenz für die Vergleichstherapie

Studie MAMMOTH

Die Studie MAMMOTH ist eine retrospektive Studie, in die Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen wurden, die refraktär gegen Daratumumab und/oder Isatuximab waren. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl von Vortherapien miteinander verglichen. Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zieht der pU aggregierte Daten einer Teilpopulation der Studie MAMMOTH aus Cornell 2020 heran. Die Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation waren mit 5 Wirkstoffen vorbehandelt und gegenüber 3 Wirkstoffklassen refraktär.

FHAD

Der pU zieht in seinem Dossier außerdem Ergebnisse aus elektronischen Gesundheitsakten der FHAD heran. Er beschreibt, für den Vergleich ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten der FHAD zu betrachten, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor + Dexamethason entsprechen.

Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU legt im Dossier Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien vor. Zum einen berichtet er die Ergebnisse aus der von ihm identifizierten Publikation von Cornell 2021 zu einem nicht adjustierten Vergleich einer Teilpopulation der Studie STORM mit der Studie MAMMOTH. Zum anderen führt er einen Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD durch. Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Der pU beschreibt, dass ihm für den Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH nur aggregierte Daten aus der Publikation von Cornell 2021 vorliegen und in der Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten sein können, die nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind. Darüber hinaus werden Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pU beschreibt, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils nur einen Wirkstoff des Therapieschemas. Es ist somit nicht ersichtlich, ob die patientenindividuelle Therapie in MAMMOTH und der FHAD den vom G-BA aufgeführten Kombinationstherapien

entsprechen. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 Proteasom-Inhibitoren, 2 immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) ▪ Melphalan ▪ Doxorubicin ▪ Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) ▪ Vincristin ▪ Dexamethason ▪ Prednisolon ▪ Prednison ▪ Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.