

Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie)

Addendum zum Projekt A22-100
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

ADDENDUM

Projekt: A23-09

Version: 1.0

Stand: 24.02.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1517

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Addendum zum Projekt A22-100

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.02.2023

Interne Projektnummer

A23-09

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Michaela Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Selinexor, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03110562

Keywords

Selinexor, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03110562

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU vorgelegte Daten.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	10
Anhang A Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation zu Studienbeginn	11
Anhang B Ergänzende Darstellung zu peripheren Neuropathien	12
Anhang C Vollständige / nicht vollständige Rückbildung einer Katarakt	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Patientinnen und Patienten mit mehr als 8 Zyklen Bortezomib – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	3
Tabelle 2: Angaben zu erster antineoplastischer Folgetherapie (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Studie BOSTON).....	4
Tabelle 3: Subgruppen – Zeit bis zum Behandlungswechsel im Vergleichsarm	6
Tabelle 4: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 5: Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation zu Studienbeginn	11
Tabelle 6: Periphere Neuropathien jeglichen Schweregrads – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	12
Tabelle 7: Angaben des pU zu unterschiedlichen Subpopulationen zu peripheren Neuropathien (Tabelle 1 aus nachgereichten Daten)	13
Tabelle 8: Angaben des pU zu unterschiedlichen Subpopulationen zu peripheren Neuropathien (Tabelle 2 aus nachgereichten Daten)	14
Tabelle 9: Katarakt – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised international Staging System (überarbeitetes internationales Staging System)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.02.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-100 (Selinexor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Informationen zu vorherigen Stammzelltransplantationen und Folgetherapien (für Gesamtpopulation)
- Anteil der Patientinnen und Patienten, die länger als 8 Zyklen mit Bortezomib behandelt wurden
- Auswertungen zum Crossover in ausgewählten (relevanten) Subgruppen
- Auswertung zu peripheren Neuropathien jeglichen Schweregrads
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit peripheren Neuropathien (Grad 3–4) getrennt nach Studienarm, die
 - > 8 Zyklen Bortezomib in der Studie BOSTON erhalten haben,
 - eine Bortezomib-Re-Therapie nach < 12 Monate erhalten haben und / oder
 - bereits zuvor periphere Neuropathien Grad 1–2 aufwiesen.
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit Katarakt, bei denen eine vollständige bzw. keine vollständige Rückbildung der Katarakt erfolgte.
- Darstellung der Folgetherapien für die Gesamtpopulation getrennt nach Studienarmen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) BOSTON herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A22-100 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren sowie die nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten bewertet. Aus den nachgereichten Unterlagen des pU ist nicht ersichtlich auf welchen Datenschnitt sich die Daten beziehen. Der pU beschreibt lediglich, dass sich die Daten zur Mortalität auf den Datenschnitt vom 15.02.2021 beziehen und die Auswertungen der peripheren Neuropathien auf den Sicherheitsdatenschnitt vom 05.06.2022. Abweichend davon wurden in der Nutzenbewertung die Daten zum Gesamtüberleben zum späteren Datenschnitt vom 22.03.2022 herangezogen.

2.1 Vom pU vorgelegte Daten

Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Stammzelltransplantation

In der Nutzenbewertung von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason wurde die Übertragbarkeit der Studie BOSTON auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten haben, als eingeschränkt bewertet [1]. Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Patientencharakteristika getrennt für die Patientinnen und Patienten mit oder ohne Stammzelltransplantation vorgelegt. Die vorgelegten Daten beschreiben die Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie Boston und sind nicht geeignet, die potenzielle Eignung für eine Stammzelltherapie in einer früheren Therapielinie einzuschätzen (die vorliegende Fragestellung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Vortherapie). Die vom pU vorgelegten Daten erlauben daher gegenüber dem Dossier keine weiterreichende Einschätzung (siehe Anhang A).

Anteil der Patienten, die länger als 8 Zyklen mit Bortezomib behandelt wurden

Gemäß Zulassung soll die Gabe von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über maximal 8 Zyklen erfolgen [4]. Im Vergleichsarm der Studie BOSTON war die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason länger als 8 Zyklen möglich. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung lagen keine Informationen darüber vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die mehr als 8 Zyklen Bortezomib + Dexamethason erhalten haben. Diese Daten hat der pU nachgereicht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientinnen und Patienten mit mehr als 8 Zyklen Bortezomib – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 207
BOSTON		
Patientinnen und Patienten mit mehr als 8 Zyklen Bortezomib, n (%)	77 (39)	135 (65) ^a
a. der Anteil umfasst auch die Patientinnen und Patienten mit Treatment-Switching auf eine selinexorhaltige Therapie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Kombination Bortezomib + Dexamethason über 8 Zyklen hinaus erhielten und nicht auf eine selinexorhaltige Therapie wechselten, liegt bei 34 %.		
N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Vergleichsarm liegt der Anteil der mit über 8 Zyklen behandelten Patientinnen und Patienten höher als im Interventionsarm. Allerdings umfassen diese Angaben auch diejenigen Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm die auf eine bortezomibhaltige Therapie im Interventionsarm wechselten (circa 31 % zum Datenschnitt vom 15.02.2021). Das bedeutet, dass nicht nur deutlich mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine längerdauernde bortezomibhaltige Therapie erhalten haben, sondern knapp ein Drittel der Patientinnen und Patienten erneut Bortezomib als Folgetherapie im Rahmen des Treatment Switchings erhalten hat (siehe hierzu auch den Abschnitt zu den Folgetherapien).

Nachgereichte Daten mit Bezug zur Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Folgetherapien für die Gesamtpopulation getrennt nach Studienarmen

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung lagen keine Informationen zu den antineoplastischen Folgetherapien vor. Die fehlenden Angaben zu den Folgetherapien haben neben dem hohen Anteil der Patientinnen und Patienten die, im Sinne eines Treatment Switchings, vom Vergleichs- in den Interventionsarm wechselten, zu Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben geführt [1]. Der pU hat die Daten zu den Folgetherapien im Anschluss an die mündliche Anhörung für beide Behandlungsarme nachgereicht (siehe Tabelle 2). Aus den Angaben ist jedoch nicht ersichtlich auf welchen Datenschnitt sich die nachgereichten Daten beziehen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Angaben zu den Folgetherapien, wie die Mortalitätsdaten, auf den Datenschnitt vom 15.02.2021 beziehen.

Tabelle 2: Angaben zu erster antineoplastischer Folgetherapie (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Studie BOSTON)

Studie Regime	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 207
BOSTON		
Gesamt	87 (44,6)	129 (62,3)
Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	n. z.	64 (30,9) ^b
Selinexor + Dexamethason	n. z.	13 (6,3)
Bendamustin	2 (1,0)	0 (0)
Cyclophosphamid + Dexamethason	2 (1,0)	1 (< 1,0)
Chemotherapie	6 (2,9)	0 (0)
Daratumumab (Monotherapie)	2 (1,0)	2 (1,0)
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason	2 (1,0)	2 (1,0)
Daratumumab + Lenalidomid+ Dexamethason	8 (4,1)	6 (2,9)
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	2 (1,0)	2 (1,0)
Ixazomib + Lenalidomid+ Dexamethason	3 (1,5)	1 (< 1,0)
Carfilzomib + Dexamethason	4 (2,1)	1 (< 1,0)
Carfilzomib + Lenalidomid+ Dexamethason	3 (1,5)	2 (1,0)
Pomalidomid + Dexamethason	8 (4,1)	5 (2,4)
Lenalidomid	3 (1,5)	4 (1,9)
Radiotherapie	3 (1,5)	0 (0)
Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason	2 (1,0)	1 (< 1,0)
Lenalidomid + Dexamethason	16 (8,2)	12 (5,8)
Thalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason	2 (2,3)	1 (< 1,0)
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	2 (1,0)	0 (0)
Bortezomib + Dexamethason	2 (1,0)	0 (0)
Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	2 (1,0)	2 (1,0)

a. eigene Berechnung der prozentualen Anteile bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten.
b. Die Angaben des pU zur ersten Folgetherapie wurden um den Behandlungswechsel vom Vergleichsarm auf eine selinexorhaltige Therapie ergänzt. Diese Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15.02.2021. Zum Datenschnitt vom 22.03.2022 waren 66 (31,9 %) Patientinnen und Patienten auf Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gewechselt, sowie 14 (6,8 %) auf Selinexor + Bortezomib.

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Im Vergleichsarm erhielt der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund des hohen Anteils an Treatment Switching eine selinexorhaltige Therapie (Selinexor + Bortezomib + Dexamethason) als erste Folgetherapie. Darüber hinaus war die Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason die am häufigsten eingesetzte

erste Folgetherapie in beiden Armen. Die eingesetzten Therapieregime entsprechen überwiegend zugelassenen Behandlungsoptionen in der Rezidivtherapie [5].

Der Nutzen eines Wechsels auf eine erneute bortezomibhaltige Therapie als direkte Folgetherapie nach einem Progress unter Bortezomib ist jedoch, insbesondere vor dem Hintergrund weiterer verfügbarer Therapieoptionen, fraglich. Dies wurde bereits in der mündlichen Anhörung diskutiert [6].

Durch die vom pU nachgereichten Daten zu den Folgetherapien werden die in der Nutzenbewertung adressierten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht aufgehoben. Vielmehr wird die Interpretation in der vorliegenden Situation dadurch erschwert, dass in Verbindung mit dem Wechsel auf die Therapie des Interventionsarms ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, des Vergleichsarms nach einer bortezomibhaltigen Therapie erneut eine bortezomibhaltige Therapie erhalten haben und damit potenziell eine nicht mehr wirksame und möglicherweise mit unerwünschten Ereignissen verbundene Therapiekomponente. Im Interventionsarm sind hingegen als Folgetherapie überwiegend nicht bortezomibhaltige Folgetherapien zum Einsatz gekommen.

Behandlungswechsel in ausgewählten (relevanten) Subgruppen

Im Dossier des pU lagen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Treatment Switching (vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor) nur auf Basis der Gesamtpopulation vor, jedoch nicht für die Subgruppen. Angaben zum Zeitpunkt des Treatment Switchings lagen ebenfalls nicht vor. Als relevante Subgruppenmerkmale wurden in der Nutzenbewertung das Geschlecht (Männer / Frauen), Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) und Revised-international-Staging-System(R-ISS)-Stadium (Stadium I und Stadium II / Stadium III) dargestellt [1]. Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation beim Gesamtüberleben. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens auf Basis der Gesamtpopulation wurden in der Nutzenbewertung als nicht sicher interpretierbar gewertet. Ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bestehende Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Daten zum Gesamtüberleben, beispielsweise die sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven, erklären könnte, war auf Basis der im Dossier verfügbaren Daten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht möglich.

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für verschiedene Subgruppenmerkmale Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Treatment Switching sowie der medianen Zeit bis zum Treatment Switching vorgelegt. In Tabelle 3 sind die Angaben für die Gesamtpopulation sowie für die relevanten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter und R-ISS-Stadium dargestellt.

Tabelle 3: Subgruppen – Zeit bis zum Behandlungswechsel im Vergleichsarm

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Behandlungswechsel zu Selinexor + Bortezomib+ Dexamethason		Behandlungswechsel zu Selinexor + Dexamethason		Behandlungswechsel gesamt	
	N	Mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel in Monaten [Minimum; Maximum] Patientinnen und Patienten mit Behandlungswechsel n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel in Monaten [Minimum; Maximum] Patientinnen und Patienten mit Behandlungswechsel n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel in Monaten [Minimum; Maximum] Patientinnen und Patienten mit Behandlungswechsel n (%)
BOSTON						
Gesamt	204	7,2 [1,0; 28,9] 64 (31,4)	204	9,9 [3,5; 27,9] 13 (6,4)	204	7,2 [1,0; 28,9] 77 (37,8)
Geschlecht						
weiblich	91	7,0 [1,7; 28,9] 28 (30,8)	91	12,09 [5,3; 27,9] 5 (5,5)	91	7,1 [1,7; 28,9] 33 (36,3)
männlich	113	7,3 [1,0; 18,0] 36 (31,9)	113	8,20 [3,5; 24,0] 8 (7,1)	113	7,33 [1,0; 24,0] 44 (38,9)
Alter						
< 65 Jahre	75	8,2 [1,0; 28,9] 30 (40,0)	75	8,2 [3,3; 17,1] 8 (10,7)	75	8,20 [1,0; 28,9] 38 (50,7)
≥ 65 Jahre	129	5,5 [1,4; 18,0] 34 (26,4)	129	18,9 [3,5; 27,9] 5 (3,9)	129	6,47 [1,4; 27,9] 39 (30,2)
R-ISS						
I oder II	174	6,9 [1,0; 18,0] 57 (32,8)	174	8,2 [3,5; 27,9] 12 (6,9)	174	6,9 [1,0; 27,9] 69 (39,7)
III	16	6,6 [4,9; 8,5] 4 (25,0)	16	– 0	16	6,6 [4,9; 8,5] 4 (25,0)
unbekannt	14	15,7 [11,7; 28,9] 3 (21,4)	14	24,0 [–] 1 (7,1)	14	19,8 [11,7; 28,9] 4 (28,6)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System						

Aus den nachgereichten Daten ist ersichtlich, dass der Wechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm in der Gesamtpopulation sowie in den Subgruppen bereits zu einem frühen Zeitpunkt stattfand. Der Anteil der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre, die auf eine selinexorhaltige Therapie wechselten, ist dabei um circa 20 Prozentpunkte größer, als in der Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen. Insgesamt ist der Anteil an Therapiewechslern aber in beiden Altersgruppen hoch und der Wechsel hat insbesondere zu einem sehr frühen Zeitpunkt

stattgefunden, sodass die Interpretierbarkeit der Subgruppenergebnisse insbesondere aufgrund des frühen Behandlungswechsels weiterhin nicht gegeben ist.

Zusammenfassung zur Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens auf Basis der nachgereichten Daten

Auch auf Basis der nachgereichten Daten bestehen weiterhin Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Wie in der Dossierbewertung dargelegt, hätte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter gegebenenfalls bestehende Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben erklären können.

Aufgrund der jetzt vorliegenden zusätzlichen Information über das bereits sehr frühe Treatment Switching (Median 7,2 Monate) aus dem Vergleichsarm auf eine selinexorhaltige Therapie werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben weiterhin auf Ebene der Gesamtpopulation als nicht interpretierbar eingeschätzt. Für die Subgruppen kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Effekte durch das Merkmal Alter in der vorliegenden Situation vor allem durch den hohen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Treatment-Switching begründet ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden daher ebenfalls weiterhin als nicht interpretierbar gewertet.

Neben dem frühen Treatment Switching aus dem Vergleichsarm auf eine selinexorhaltige Therapie ist auch der Wechsel auf eine erneute bortezomibhaltige Therapie als direkte Folgetherapie nach einem Progress kritisch zu sehen. Wie bereits beschrieben, ist fraglich, ob die Patientinnen und Patienten nach einem Progress unter Bortezomib von einer direkt folgenden Bortezomib-Therapie profitieren.

Zusammenfassend können die nachgereichten Daten die bestehenden Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht aufheben.

Auswertungen zu peripheren Neuropathien

In der Nutzenbewertung wurde beschrieben, dass die Ergebnisse für das unerwünschte Ereignis (UE) periphere Neuropathien (schwere UEs) aufgrund nicht nachvollziehbarer Diskrepanzen in den Ereignisraten zwischen dem Dossier [3] und dem Studienbericht [7] nicht interpretierbar sind. Der pU hat in seiner Stellungnahme beschrieben, dass diese Diskrepanzen auf unterschiedlichen Operationalisierungen der UEs im Studienbericht und im Dossier beruhen. Im Studienbericht wurden die peripheren Neuropathien gemäß pU durch ein Synonym Recoded Preferred Term operationalisiert, während im Dossier eine Codierung über Dictionary-Derived Terms vorliegt. Der pU legt weder eine hinreichende Beschreibung der beiden unterschiedlichen Methoden noch eine adäquate Begründung dazu vor, warum er von der Operationalisierung gemäß Studienunterlagen abgewichen ist und sich post hoc für

eine andere Klassifikation entschieden hat. Ein Abgleich der Ereignisraten im Dossier zum Sicherheitsdatenschnitt vom 05.06.2022 mit Angaben aus dem Studienbericht war darüber hinaus nicht möglich, da im Studienbericht nur Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zum Datenschnitt vom 15.02.2021 vorliegen. Unabhängig von der Frage der Operationalisierung sind zudem die beiden vom pU ohne weitere Erläuterung übermittelten Tabellen zu verschiedenen sogenannten Subpopulationen (Anteil der Patientinnen und Patienten mit peripheren Neuropathien (Grad 3–4) getrennt nach Studienarm, die > 8 Zyklen Bortezomib in der Studie Bosten erhalten haben, eine Bortezomib-Re-Therapie nach < 12 Monate erhalten haben und / oder bereits zuvor periphere Neuropathien Grad 1–2 aufwiesen) unverständlich. Der pU gibt zwar an, verschiedene Subpopulationen darzustellen, macht aber weder Angaben zur Größe dieser Subpopulationen noch lässt sich erkennen, wie die Unterschiede zwischen den beiden Tabellen zustande kommen. Ohne weitere Erläuterungen sind die in den Tabellen dargestellten Ergebnisse unverständlich. Die nachgereichten Daten zu den peripheren Neuropathien jeglichen Schweregrads, sowie auch die vom pU übermittelten Tabellen zu den Subpopulationen sind in Anhang B ergänzend dargestellt.

Anteil der Patientinnen und Patienten mit Katarakt, bei denen eine vollständige bzw. keine vollständige Rückbildung der Katarakt erfolgte

Das UE Katarakt (Preferred Term, schwere UEs) wurde in der Nutzenbewertung als spezifisches UE dargestellt. Im Anschluss an die Anhörung hat der pU Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Katarakt vollständig / nicht vollständig zurückgebildet hat nachgereicht.

Der pU macht keine Angaben dazu, um welche Operationalisierung oder Datenschnitt es sich bei den vorgelegten Daten handelt. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die Ereignisraten jeglichen Schweregrads zum finalen Sicherheitsdatenschnitt vom 05.06.2022 handelt. In den nachgelieferten Daten findet sich die Angabe, dass 48 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein Ereignis Katarakt zeigten, im Vergleichsarm waren es 16. Diese Ereignisraten weichen von denjenigen im Dossier zum Datenschnitt 05.06.2022 für häufige UE jeglichen Schweregrads ab (43 vs.14). Darüber hinaus findet sich in Modul 4 für das Adverse Event of Special Interest (AESI) operationalisiert als Customized MedDRA Queries (CMQ) die Angabe 46 vs. 16. Aus den vorgelegten Unterlagen des pU lässt sich nicht entnehmen, wie diese Abweichungen zustande kommen. Die vorgelegten Analysen sind in Anhang C dargestellt. Insgesamt ergibt sich wie in der Dossierbewertung beschrieben für die Operationalisierung schwere Katarakte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selinexor.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason aus der Dossierbewertung A22-100 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-100 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-100_selinexor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Stemline Therapeutics. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1480. Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/886/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Stemline Therapeutics. Selinexor (Nexpovio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 12.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/886/#dossier>.
4. Medac. Bortezomib medac 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022999>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. 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).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Selinexor (D-863 + D-864) [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-886/2023_02_06_Wortprotokoll_Selinexor_D-863.pdf.
7. 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.
8. 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).

Anhang A Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation zu Studienbeginn

Tabelle 5: Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation zu Studienbeginn

Studie Charakteristikum Kategorie	Keine vorherige Stammzell- transplantation (N = 263)	Vorherige Stammzell- transplantation (N = 139)	Gesamt (N = 402)
BOSTON			
Alter [Jahre], MW (SD)	68 (10)	62 (8)	66 (9)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	38 / 62	43 / 57
ECOG-PS, n (%)			
0	79 (30)	67 (48)	146 (36)
1	151 (57)	69 (50)	220 (55)
2	33 (13)	3 (2)	36 (9)
R-ISS-Stadium, n (%)			
I	109 (41)	90 (65)	199 (50)
II	101 (38)	38 (27)	139 (35)
III	53 (20)	11 (8)	64 (16)
Chromosomenveränderungen, n (%)			
High-Risk	124 (47)	68 (49)	192 (48)
Standard Risk	139 (53)	71 (51)	210 (52)
Frailty, n (%)			
Frail	114 (43)	16 (12)	130 (32)
No frail	149 (57)	123 (88)	272 (68)
Vortherapien, n (%)			
1	136 (52)	62 (45)	198 (49)
2	73 (28)	56 (40)	129 (32)
3	54 (21)	21 (15)	75 (19)
Art der Vortherapie, n (%)			
vorheriges PI	191 (73)	116 (84)	307 (76)
vorheriges Bortezomib	171 (65)	108 (78)	279 (69)
vorheriges Lenalidomid	89 (34)	65 (47)	154 (38)
Lenalidomid-Refraktär	63 (24)	43 (31)	106 (26)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; w: weiblich			

Anhang B Ergänzende Darstellung zu peripheren Neuropathien

Tabelle 6: Periphere Neuropathien jeglichen Schweregrads – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Charakteristikum Kategorie	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
BOSTON			
Synonym Recoded Preferred Term			
Neuropathy peripheral	66 (33,8)	99 (48,5)	0,70 [0,55; 0,89]; 0,003
Dictionary-Derived Term			
Neuropathy peripheral	38 (19,5)	61 (29,9)	0,65 [0,46; 0,9]; 0,017
Peripheral motor neuropathy	1 (0,5)	0 (0)	3,14 [0,13; 76,59]; 0,367
Peripheral sensorimotor neuropathy	0 (0)	1 (0,5)	0,35 [0,01; 8,51]; 0,515
Peripheral sensory neuropathy	19 (9,7)	26 (12,7)	0,76 [0,44; 1,34]; 0,530
Polyneuropathy	12 (6,2)	14 (6,9)	0,90 [0,43; 1,89]; 0,815
Toxic neuropathy	0 (0)	1 (0,5)	0,35 [0,01; 8,51]; 0,515
a. eigene Berechnung, Effektschätzung RR und 95 %-KI asymptotisch, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])			
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko			

Tabelle 7: Angaben des pU zu unterschiedlichen Subpopulationen zu peripheren Neuropathien (Tabelle 1 aus nachgereichten Daten)

Tabelle: Anzahl und Anteil von Patienten mit peripherer Neuropathie (Grad 3-4) in Subpopulationen; die Bortezomib-Re-Therapie ist als Bortezomib-Vortherapie < 12 Monate (Bortezomib-Vortherapie mit weniger als 365 Tagen Abstand zum Studienbeginn) operationalisiert.

		SVd (N = 195)		Vd (N = 204)	
Periphere Neuropathie (PN), (Grad 3-4)		n	%	n	%
PN Synonym Recoded Preferred Term (entsprechend CSR-Darstellung)	Grad 3-4	9	100	18	100
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten	4	44,4	10	55,6
	davon Bortezomib-Vortherapie < 12 Monate	0	0	1	5,6
	davon PN Grad 1-2 zu Baseline	1	11,1	2	11,1
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten ODER Bortezomib-Vortherapie < 12 Monaten ODER PN Grad 1-2 zu Baseline	4	44,4	11	61,1
PN Dictionary-Derived Term (entsprechend Dossier-Darstellung)	Grad 3-4	6	100	13	100
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten	3	50	7	53,8
	davon Bortezomib-Vortherapie < 12 Monate	0	0	1	7,7
	davon PN Grad 1-2 zu Baseline	0	0	1	7,7
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten ODER Bortezomib-Vortherapie < 12 Monaten ODER PN Grad 1-2 zu Baseline	3	50	7	53,8

Tabelle 8: Angaben des pU zu unterschiedlichen Subpopulationen zu peripheren Neuropathien (Tabelle 2 aus nachgereichten Daten)

Tabelle: Anzahl und Anteil von Patienten mit peripherer Neuropathie (Grad 3-4) in Subpopulationen; die Bortezomib-Re-Therapie ist als Bortezomib-Folgetherapie operationalisiert, ohne die Berücksichtigung von Crossover; die vorherigen PN Grad 1-2, sind PN, die mindestens 1 Tag vor einem PN Grad 3-4 begannen

		SVd (N = 195)		Vd (N = 204)	
Periphere Neuropathie (PN), (Grad 3-4)		n	%	n	%
PN Synonym Recoded Preferred Term (entsprechend CSR- Darstellung)	Grad 3-4	9	100	18	100
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten	4	44,4	10	55,6
	davon Bortezomib-Re-Therapie nach < 12 Monaten	0	0	0	0
	davon vorher PN Grad 1-2	8	88,9	14	77,8
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten ODER Bortezomib-Therapie nach < 12 Monaten ODER vorher PN Grad 1-2	8	88,9	15	83,3
PN Dictionary- Derived Term (entsprechend Dossier- Darstellung)	Grad 3-4	6	100	13	100
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten	3	50	7	53,8
	davon Bortezomib-Re-Therapie nach < 12 Monaten	0	0	0	0
	davon vorher PN Grad 1-2	6	100	9	69,2
	davon > 8 Zyklen Bortezomib erhalten ODER Bortezomib-Therapie nach < 12 Monaten ODER vorher PN Grad 1-2	6	100	10	76,9

Anhang C Vollständige / nicht vollständige Rückbildung einer Katarakt

Tabelle 9: Katarakt – RCT, direkter Vergleich: Selinexor + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason N = 195	Bortezomib + Dexamethason N = 204
BOSTON		
Gesamt	48 (100)	16 (100)
vollständige Rückbildung	33 (68,8)	10 (62,5)
keine vollständige Rückbildung	15 (31,3)	6 (37,5)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		