



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Selinexor

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss.....	33
6.	Veröffentlichung im Bundeanzeiger.....	45
B.	Bewertungsverfahren.....	52
1.	Bewertungsgrundlagen	52
2.	Bewertungsentscheidung.....	52
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
2.2	Nutzenbewertung.....	52
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	53
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	54
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	59
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	60

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	60
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	62
5.1	Stellungnahme Stemline Therapeutics B.V.....	62
5.2	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	89
5.3	Stellungnahme Oncopeptides AB	101
5.4	Stellungnahme Amgen GmbH.....	109
5.5	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH	114
5.6	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	119
5.7	Stellungnahme Roche Pharma AG	125
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	133
5.9	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	139
5.10	Stellungnahme DGHOM, DSMM, GMMG	151
5.11	Stellungnahme Takeda Pharma	163
D.	Anlagen	170
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	170
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	190

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Selinexor am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selinexor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Selinexor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selinexor (Nexpovio) gemäß Fachinformation

Nexpovio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und 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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Selinexor folgende Wirkstoffe zugelassen:

Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Teclistamab² und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

² Derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
 - Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
 - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
 - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
 - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
 - Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
 - Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
 - Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
 - Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-inhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie

sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens vier Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch der erneute Einsatz immunmodulierender Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien wird dabei empfohlen, wobei präferenziell ein anderes Präparat der jeweiligen Substanzklasse zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.

In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Die genannten Kombinationstherapien kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Bei dem Wirkstoff Melphalanflufenamid handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 17.08.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Melphalanflufenamid für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Auch bei dem Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ciltacabtagene Autoleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehenden bestimmten Therapieoptionen sowie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bortezomib (Monotherapie),
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin,
- Bortezomib + Dexamethason,
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason,
- Carfilzomib + Dexamethason,
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason,
- Daratumumab (Monotherapie),
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason,
- Lenalidomid + Dexamethason,
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Bortezomib und 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 und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich war von den von der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie eingeschlossenen Therapieoptionen die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ nicht umfasst.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid ging zudem hervor, dass im klinischen Alltag häufig die Erweiterung der Kombinationstherapie Pomalidomid + Dexamethason um einen weiteren Kombinationspartner im Sinne einer Triplett-Therapie vorgenommen wird. Hierbei können laut klinischen Experten zur Erweiterung insbesondere monoklonale Antikörper zum Einsatz kommen.

Mit Beschluss des G-BA vom 3. Februar 2022 wurde für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien und Progression unter der letzten Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid wird „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selinexor wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für die Nutzenbewertung von Selinexor bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist legt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien zu Selinexor im Dossier vor. Die vorgelegten Daten wurden dabei mittels einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Selinexor identifiziert. Bei den identifizierten Studien zu Selinexor handelt es sich die einarmigen Studien STORM sowie XPORT-MM-028. Zudem identifiziert der pharmazeutische Unternehmer über

eine bibliographische Recherche die Publikationen Cornell 2021³ und Richardson 2021⁴. Eine randomisierte kontrollierte Studie für einen direkten Vergleich wurde nicht identifiziert.

Studie STORM

Bei der Studie STORM handelt es sich um die pivotale Studie zu Selinexor, in die Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen wurden, 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 Studie STORM ist eine abgeschlossene, multizentrische 1-armige Studie, bei der die Intervention aus Selinexor + Dexamethason bestand. Primärer Endpunkt der Studie war die Overall Response Rate. Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutische Unternehmer ausschließlich aggregierte Daten dieser Teilpopulation aus Cornell 2020 heran.

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. In 3 der 4 Behandlungsarme der Studie wird Selinexor in Kombination mit Dexamethason (jeweils verschiedene Dosierungen) verabreicht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 2 Proteasom-inhibitoren, 2 Immunmodulatoren und einem Anti-CD38-Antikörper. Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten, die Selinexor in Kombination mit Dexamethason gemäß der Fachinformation erhielten, im Dossier deskriptiv dar.

Vergleichsdaten

Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pharmazeutische Unternehmer nicht durch. Im Zuge der bibliographischen Recherche für Selinexor identifiziert er die Arbeiten von 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. Basierend darauf wird im Dossier ein nicht adjustierter indirekter Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vorgelegt. Durch die fehlende Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist der Studienpool potenziell unvollständig.

Studie MAMMOTH

Die Studie MAMMOTH ist eine retrospektive Studie, in die Patientinnen und Patienten mit multiplem 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 nicht adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich aggregierte Daten einer Teilpopulation der Studie MAMMOTH

³ Cornell R, Hari P, Tang S et al. Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. Am J Hematol 2021; 96(1): E5-E8.

⁴ Richardson PG, Jagannath S, Chari A et al. Overall survival with oral selinexor plus low-dose dexamethasone versus real-world therapy in triple-class-refractory multiple myeloma. eJHaem 2021; 2(1): 48-55.

aus Cornell 2020 heran. Die Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation waren mit 5 Wirkstoffen vorbehandelt und gegenüber 3 Wirkstoffklassen refraktär.

FHAD

In seinem Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer zudem Ergebnisse aus elektronischen Gesundheitsakten der FHAD heran. Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich betrachtet er ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten der FHAD, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen.

Fazit

Die vorgelegten Daten aus den einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien handelt es sich um Ergebnisse aggregierter Daten aus den 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 nicht adjustierten indirekten Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD basierend auf der Publikation von Richardson 2021 durch. Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt lediglich, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils 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. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen der Vergleiche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit insgesamt hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertbar.

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

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nexpovio mit dem Wirkstoff Selinexor.

Nexpovio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei

immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt. Als Komparatoren für eine patientenindividuelle Therapie wurden verschiedene Kombinations- und Monotherapien bestimmt. Hierbei ist eine Auswahl an Therapieoptionen, die für das Multiple Myelom zugelassen sind, als auch Best-Supportive-Care umfasst.

Für die Nutzenwertung wurden im Dossier Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 zu Selinexor deskriptiv dargestellt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien zu Selinexor vor.

Insgesamt sind die vorgelegten deskriptiven Daten der einarmigen Studien sowie die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf die Anzahl aus dem Beschluss zu Belantamab-Mafodotin (Beschluss vom 4. März 2021). Die herangezogene Anzahl der Patientinnen und Patienten wurde in der entsprechenden Bewertung auf Basis der damaligen gesamten eingereichten Unterlagen als bestmögliche Schätzung bewertet, wobei sie tendenziell im oberen Bereich der Spanne zu erwarten war. Selinexor ist im Vergleich zu Belantamab-Mafodotin angezeigt beim multiplen Myelom mit einer Refraktärität gegenüber einer höheren Mindestanzahl an Wirkstoffen. Dadurch kann die zugrunde gelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt sein. In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Belantamab-Mafodotin vom 4. März 2020 angeführten Patientenzahlen heranzuziehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nexpovio (Wirkstoff: Selinexor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Selinexor soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Best-Supportive-Care:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m² KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise 6 bis 9 Zyklen Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Doxorubicin zugrunde gelegt.

Die anfallenden Kosten für Prednison und Prednisolon können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben in dem betreffenden Anwendungsgebiet nicht genau beziffert werden.

Die Kostendarstellung für den Wirkstoff Dexamethason als geeignetem Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erfolgt mit Bezug auf das in der Studie MM-003 eingesetzte Behandlungsschema.⁵

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason</i>				
Selinexor	Tag 1 + 3 eines 7 - Tage Zyklus	52,1	2	104,2
Dexamethason	Tag 1 + 3 eines 7 - Tage Zyklus	52,1	2	104,2
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Bortezomib Monotherapie</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8,0	1	8,0
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	4,0 – 8,0	4	16,0 – 32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4,0 - 8,0	8	32,0 – 64,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16	13,0	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76,0
	<u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus			
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22	13,0	4	52,0

⁵ Miguel JS, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-1066.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70380-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70380-2/fulltext)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28-Tage Zyklus			
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 28-Tage Zyklus	13,0	8	104,0
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr</u> 29,0 ⁶
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 9</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 10 - 24</u> 1 x alle 21 Tage <u>ab Woche 25</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr</u> 21,0	1	<u>1. Jahr</u> 21,0
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8,0	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	53,0 ⁶
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				

⁶ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 1	<u>1. Jahr</u> 19,0
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus</u> 4 <u>ab 2. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 28,0
Pomalidomid	Tag 1 -21 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus</u> 0 <u>ab 2. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 24,0
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 28 – Tage Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 – Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84,0
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Panobinostat	<u>1. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	6	48,0 – 96,0
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>9. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 8 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32,0 – 48,0
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>9. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 4	64,0 – 96,0
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 14 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus</u> 4 <u>ab 9. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 50,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus</u> 8 <u>ab 9. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 101,6
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) ⁸</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> Tag 1-7, 8 – 14 <u>ab 4. Zyklus</u> Tag 1-7	10,4	<u>1.- 3. Zyklus</u> 14 <u>ab 4. Zyklus</u> 7	<u>1. Jahr</u> 93,8
<i>Melphalan</i>				
Melphalan	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Doxorubicin</i>				
Doxorubicin	Tag 1 21 Tage Zyklus	6,0 – 9,0	1	6,0 – 9,0
<i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</i>				
Carmustin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Cyclophosphamid	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Vincristin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> Tag 1-7, 8 – 14 <u>ab 4. Zyklus</u> Tag 1-7	10,4	<u>1.- 3. Zyklus</u> 14 <u>ab 4. Zyklus</u> 7	<u>1. Jahr</u> 93,8
<i>Vincristin</i>				
Vincristin	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<i>Dexamethason</i>				
Dexamethason ⁵	Tag 1-4, 9-12 und 17-20 28-Tage-Zyklus	13,0	12	156,0
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr</u> 29,0 ⁶
<i>Prednisolon</i>				
Prednisolon	nicht bezifferbar			
<i>Prednison</i>				
Prednison	nicht bezifferbar			
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason</i>					
Selinexor	80 mg	80 mg	4 x 20 mg	104,2	416,8 x 20 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,2	104,2 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib Monotherapie</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8,0	8 x 20 mg 8 x 50 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16,0 – 32,0	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32,0 – 64,0	32 – 64 x 20 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76,0	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 21,0	<u>1. Jahr:</u> 21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 30,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 20 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 770 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 1540 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 4 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 19,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28 mg Tag 8, 15, 22 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28 mg Tag 8, 15, 22 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	<u>1. Jahr</u> 19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	<u>1. Jahr:</u> 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24,0	24 x 40 mg
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84,0	<u>1. Jahr:</u> 84 x 40 mg
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48,0 – 96,0	48 x 20 mg – 96 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0 – 48,0	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64,0 – 96,0	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)⁸</i>					
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m ²	15,2 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m ²	38 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin ¹⁰	1,2 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ² <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m ² <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ²	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg <u>Tag 8 – 14</u> 38 mg <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u> 72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Melphalan</i>					
Melphalan	0,4 mg/kg	30,8 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
<i>Doxorubicin</i>					
Doxorubicin ⁹	60 mg/m ² – 75 mg/m ²	114 mg – 142,5 mg	1 x 150 mg	6,0 – 9,0	6,0 x 150 mg - 9,0 x 150 mg

⁸ Oken MM, Harrington DP, Abramson N et al., Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Cancer 1997; 79(8): 1561-1567.

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819970415%2979%3A8%3C1561%3A%3AAID-CNCR18%3E3.0.CO%3B2-W>

⁹ Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)⁸</i>					
Carmustin	20 mg/m ²	38 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m ²	15,2 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Vincristin ¹⁰	1,2 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ² <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m ² <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ²	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg <u>Tag 8 – 14</u> 38 mg <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u> 72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Vincristin</i>					
Vincristin ¹⁰	1,4 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	52,1	52,1 x 2 mg
<i>Dexamethason Monotherapie</i>					
Dexamethason ⁵	40 mg	40 mg	5 x 8 mg	156,0	780,0 x 8 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Prednisolon</i>					
Prednisolon	nicht bezifferbar				
<i>Prednison</i>					
Prednison	nicht bezifferbar				
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

¹⁰ Die Einzeldosis sollte laut Fachinformation von Vincristin 2 mg nicht überschreiten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selinexor 20 mg	20 FTA	10 954,09 €	2,00 €	1 066,80 €	9 885,29 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,33 €	2,00 €	8,26 €	175,07 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	721,45 €	2,00 €	89,87 €	629,58 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 778,86 €	2,00 €	224,69 €	1 552,17 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	20 TAB	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	196,99 €	2,00 €	17,63 €	177,36 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,39 €	2,00 €	52,88 €	513,51 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,50 €	2,00 €	105,75 €	1 017,75 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	64,12 €	2,00 €	2,51 €	59,61 €
Dexamethason 40 mg ¹¹	50 TAB	188,00 €	2,00 €	0,00 €	186,00 €
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	5 809,83 €	2,00 €	234,65 €	5 573,18 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	10 TAB	32,38 €	2,00 €	0,00 €	30,38 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	2,00 €	146,88 €	1 409,00 €
Dexamethason 8 mg ¹¹	100 TAB	123,37 €	2,00 €	8,87 €	112,50 €
Pomalidomid 4 mg ¹¹	21 HKP	9 061,45 €	2,00 €	886,12 €	8 173,33 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	368,71 €	2,00 €	33,92 €	332,79 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 790,14 €	2,00 €	169,62 €	1 618,52 €
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,26 €	2,00 €	624,00 €	5 805,26 €
Panobinostat 20 mg	6 HKP	4 656,37 €	2,00 €	450,23 €	4 204,14 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	56,20 €	2,00 €	4,26 €	49,94 €
Carmustin 100 mg	1 PLF	3 842,58 €	2,00 €	185,28 €	3 655,30 €
Prednison 50 mg ¹¹	50 TAB	68,02 €	2,00 €	4,49 €	61,53 €
Prednison 20 mg ¹¹	100 TAB	29,25 €	2,00 €	1,42 €	25,83 €
Prednison 10 mg ¹¹	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €

¹¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,63 €	2,00 €	1,25 €	34,38 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	52,29 €	2,00 €	3,89 €	46,40 €
Doxorubicin 150 mg ¹¹	1 ILO	418,32 €	2,00 €	0,00 €	416,32 €
Prednisolon	nicht bezifferbar				
Prednison	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten, PLF = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ¹²	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation¹³</i>					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ¹¹ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	1. Jahr 23	1. Jahr 85,56 €

¹² Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

¹³ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

Paracetamol ¹⁴ 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 23	1. Jahr 3,62 € - 6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 23	1. Jahr 145,91 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation¹³</i>					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ¹¹ 50 x 20 mg	116,85 € [2,00 €; 0,00 €]	2,34 €	1. Jahr 21	1. Jahr 49,08 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 21	1. Jahr 3,31 € - 6,32 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 21	1. Jahr 133,22 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation¹⁵</i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ¹¹ 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	1. Jahr 30	1. Jahr 52,89 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 30	1. Jahr 190,32 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ¹¹ 100 x 20 mg	17,45 € [2,00 €; 0,70 €]	0,17 €	1. Jahr 30	1. Jahr 5,24 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 30	1. Jahr 4,73 € - 9,03 €-
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
<i>Prämedikation</i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ¹¹ 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	1. Jahr 19	1. Jahr 33,50 €

¹⁴ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß §129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

¹⁵ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 19	1. Jahr 120,54 €
Famotidin 20 mg, oral	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 19	1. Jahr 3,32 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 19	1. Jahr 2,99 € - 5,72 €
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
<i>Prämedikation¹³</i>					
Methylprednisolon 60 mg – 100 mg, i.v.	21,31 € 3 x 32 mg	16,32 € [2,00 €; 2,99 €]	5,44 €	1. Jahr 23	1. Jahr 250,24 € - 500,48 €
<i>Postmedikation¹³</i>					
Methylprednisolon 20 mg, oral	73,80 € ¹¹ 100 x 16 mg 29,31 € ¹¹ 100 x 4 mg	66,86 € [2,00 €; 4,94 €] 25,88 € [2,00 €; 1,43 €]	0,93 €	1. Jahr 46	1. Jahr 42,66 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation¹³</i>					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ¹¹ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	1. Jahr 23	1. Jahr 85,56 €
Paracetamol ¹⁴ 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	1. Jahr 23	1. Jahr 3,62 € - 6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 23	1. Jahr 145,91 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll

aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁶. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Daratumumab	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
Lenalidomid	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
Pomalidomid	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.2 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selinexor eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer

¹⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selinexor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selinexor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 19.04.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selinexor wie folgt ergänzt:

Selinexor

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 27.04.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

Nexpovio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und 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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-101), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

ca. 570–1130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nexpovio (Wirkstoff: Selinexor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Selinexor soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason</i>	
Selinexor	206 009,44 €
Dexamethason	243,52 €
Gesamt	206 252,96 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Bortezomib Monotherapie</i>	
<i>Bortezomib</i>	5 602,24 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>	
Bortezomib	5 602,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 454,00 €
Gesamt	23 056,24 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	2 801,12 € - 5 602,24 €
Dexamethason	104,10 € - 168,90 €
Gesamt	2 905,22 € - 5 771,14 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	76 695,24 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	77 663,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	144 716,22 €
Dexamethason	243,05 €
Gesamt	144 959,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	128 183,14 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	107,88 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Gesamt	129 065,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € - 344,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	117 036,78 €
Bortezomib	5 602,24 €
Dexamethason	1. 147,23 €
Gesamt	2. 122 786,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	292,01 € - 295,02 €
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Daratumumab	128 183,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	399,30 € - 649,54 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	84 540,00 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	185,70 €
Gesamt	85 500,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	359,57 € - 363,88 €
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Elotuzumab	84 540,00 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	188,54 €
Gesamt	190 981,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	266,74 € - 269,47 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Isatuximab	73 272,92 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	89,28 €
Gesamt	179 615,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Ixazomib	75 468,38 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	76 436,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	312,48 €
Gesamt	1 087,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Panobinostat	33 633,12 € - 67 266,24 €
Bortezomib	5 602,24 € - 8 403,36 €
Dexamethason	168,90 € - 233,70 €
Gesamt	39 404,26 € - 75 903,30 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Pomalidomid	94 810,63 €
Bortezomib	8 893,56 €
Dexamethason	237,44 €
Gesamt	103 941,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	106 446,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</i>	
Cyclophosphamid	198,28 €
Melphalan	332,40 €
Carmustin	38 015,12 €
Vincristin	357,55 €
Prednison	132,64 €
Gesamt	39 035,99 €
<i>Melphalan</i>	
Melphalan	603,20 €
<i>Doxorubicin</i>	
Doxorubicin	2 497,92 € - 3 746,88 €
<i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</i>	
Carmustin	38 015,12 €
Cyclophosphamid	198,28 €
Melphalan	332,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Vincristin	357,55 €
Prednison	132,64 €
Gesamt	39 035,99 €
<i>Vincristin</i>	
Vincristin	1 791,20 €
<i>Dexamethason</i>	
Dexamethason	877,50 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	128 183,14 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	107,88 €
Gesamt	234 544,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € - 344,80 €
<i>Prednisolon</i>	
Prednisolon	Nicht bezifferbar
<i>Prednison</i>	
Prednison	Nicht bezifferbar
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib Monotherapie</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage Zyklus	8,0	800 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 €- 3 200€
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 12.</u> Zyklus: 6 <u>ab 13.</u> Zyklus: 4	76,0	7 600 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	100 €	<u>1. - 2.</u> Zyklus: 4	30,0	3 000 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	mit monoklonalen Antikörpern		<u>ab 3. Zyklus:</u> 2		
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0	1 900 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1 - 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32,0 – 48,0	3 200 € – 4 800€
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>3. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8	5 800 €
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<i>Melphalan Monotherapie</i>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
<i>Carmustin</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<i>Doxorubicin Monotherapie</i>					
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0 – 9,0	6 000 € - 9 000 €
<i>Vincristin Monotherapie</i>					
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selinexor eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Selinexor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-

Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundeanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 27. April 2023
BAnz AT 27.04.2023 B3
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Selinexor (Multiples Myelom (nach mindestens 4 Vortherapien,
Kombination mit Dexamethason))**

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 19.04.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selinexor wie folgt ergänzt:

Selinexor

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

Nexpovio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

ca. 570 bis 1 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nexpovio (Wirkstoff: Selinexor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Selinexor soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem mono-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-101), sofern nicht anders indiziert.



klonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason</i>	
Selinexor	206 009,44 €
Dexamethason	243,52 €
Gesamt	206 252,96 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Bortezomib Monotherapie</i>	
Bortezomib	5 602,24 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>	
Bortezomib	5 602,24 €
Doxorubicin (pegyliert, Liposomal)	17 454,00 €
Gesamt	23 056,24 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	2 801,12 € – 5 602,24 €
Dexamethason	104,10 € – 168,90 €
Gesamt	2 905,22 € – 5 771,14 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	76 695,24 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	77 663,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	144 716,22 €
Dexamethason	243,05 €
Gesamt	144 959,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	128 183,14 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	107,88 €
Gesamt	129 065,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € – 344,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	117 036,78 €
Bortezomib	5 602,24 €
Dexamethason	147,23 €
Gesamt	122 786,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	292,01 € – 295,02 €
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Daratumumab	128 183,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	399,30 € – 649,54 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	84 540,00 €
Lenalidomid	774,93 €



Dexamethason	185,70 €
Gesamt	85 500,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	359,57 € – 363,88 €
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Elotuzumab	84 540,00 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	188,54 €
Gesamt	190 981,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	266,74 € – 269,47 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Isatuximab	73 272,92 €
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	89,28 €
Gesamt	179 615,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Ixazomib	75 468,38 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	76 436,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	312,48 €
Gesamt	1 087,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Panobinostat	33 633,12 € – 67 266,24 €
Bortezomib	5 602,24 € – 8 403,36 €
Dexamethason	168,90 € – 233,70 €
Gesamt	39 404,26 € – 75 903,30 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Pomalidomid	94 810,63 €
Bortezomib	8 893,56 €
Dexamethason	237,44 €
Gesamt	103 941,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>	
Pomalidomid	106 253,29 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	106 446,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</i>	
Cyclophosphamid	198,28 €
Melphalan	332,40 €
Carmustin	38 015,12 €
Vincristin	357,55 €



Prednison	132,64 €				
Gesamt	39 035,99 €				
<i>Melphalan</i>					
Melphalan	603,20 €				
<i>Doxorubicin</i>					
Doxorubicin	2 497,92 € – 3 746,88 €				
<i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</i>					
Carmustin	38 015,12 €				
Cyclophosphamid	198,28 €				
Melphalan	332,40 €				
Vincristin	357,55 €				
Prednison	132,64 €				
Gesamt	39 035,99 €				
<i>Vincristin</i>					
Vincristin	1 791,20 €				
<i>Dexamethason</i>					
Dexamethason	877,50 €				
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	128 183,14 €				
Pomalidomid	106 253,29 €				
Dexamethason	107,88 €				
Gesamt	234 544,31 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € – 344,80 €				
<i>Prednisolon</i>					
Prednisolon	Nicht bezifferbar				
<i>Prednison</i>					
Prednison	Nicht bezifferbar				
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2023)					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<i>Bortezomib Monotherapie</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8,0	800 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € – 3 200 €



Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76,0	7 600 €
-------------	---	-------	--	------	---------

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
-------------	---	-------	---	------	---------

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
------------	---	-------	---	------	---------

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30,0	3 000 €
------------	---	-------	--------------------------------------	------	---------

Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)

Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19,0	1 900 €
------------	---	-------	--------------------------------------	------	---------

Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)

Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. Zyklus: 4 ab 2. Zyklus: 2	28,0	2 800 €
------------	---	-------	---------------------------------	------	---------

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1 – 8. Zyklus: 4 9. – 16. Zyklus: 2	32,0 – 48,0	3 200 € – 4 800 €
------------	---	-------	--	-------------	----------------------

Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 8. Zyklus: 4 ab 9. Zyklus: 2	50,8	5 800 €
------------	---	-------	--------------------------------------	------	---------

Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €

Melphalan Monotherapie

Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
-----------	---	-------	---	------	---------



Carmustin

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €

Doxorubicin Monotherapie

Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0 – 9,0	6 000 € – 9 000 €
-------------	---	-------	---	-----------	-------------------

Vincristin Monotherapie

Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €
------------	---	-------	---	------	---------

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selinexor eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Selinexor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Selinexor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selinexor
- **Handelsname:** Nexpovio
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Stemline Therapeutics B.V.

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-864)

Modul 1

(PDF 337,94 kB)

Modul 2

(PDF 432,49 kB)

Modul 3B

(PDF 956,90 kB)

Modul 4B

(PDF 2,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,15 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selinexor (Nexpovio)

NEXPOVIO ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/885/>

02.01.2023 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))
Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und 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 und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und 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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Stand der Information: März 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/885/>

02.01.2023 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexam
Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 474,95 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selinexor - 2022-10-01-D-864*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Selinexor**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Stemline Therapeutics B.V.	23.01.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.01.2023
Oncopeptides AB	19.01.2023
Amgen GmbH	23.01.2023
Janssen-Cilag GmbH	23.01.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.01.2023
Roche Pharma AG	23.01.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2023
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) GMMG (German-speaking Myeloma Multicenter Group)	24.01.2023 verfristet
Takeda GmbH	25.01.2023 verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Stemline Therapeutics B.V.						
Herr Dr. Lechner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Khandanpour	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Frau Dr. Kausche	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Ludwig	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Spohn	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Gärtner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Strangl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Oncopeptides AB						
Herr Dr. Singer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Sager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Frau Dr. Ertel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Floßmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Keuchel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Heck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Zader	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Adad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Kellershohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Scherrer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Bazarganipour	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Ellis	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)						
DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)						
GMMG (German-speaking Myeloma Multicenter Group)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Weisel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Knop	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Takeda GmbH						
Herr Dr. Granold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Schröpfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Stemline Therapeutics B.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor (in Kombination mit Dexamethason, Multiples Myelom nach mindestens vier Vortherapien)
Stellungnahme von	Stemline Therapeutics B.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Angaben zur Nutzenbewertung von Selinexor</u></p> <p>Selinexor (Nexpovio®) ist sowohl in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Multiples Myelom nach mindestens einer Vortherapie), als auch in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist (Multiples Myelom nach mindestens vier Vortherapien).</p> <p>Diese schriftliche Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Multiples Myelom nach mindestens vier Vortherapien. Am 02.01.2023 hat der G-BA das dazugehörige Dossier sowie die Dossierbewertung des IQWiG veröffentlicht.</p> <p><u>Hintergrund zu Selinexor</u></p> <p>Selinexor hat einen gänzlich neuen Wirkmechanismus und ist der erste von der Europäischen Kommission zugelassene Inhibitor des nuklearen Exportproteins Exportin-1 (XPO1), der selektiv an das Exportprotein</p>	<p>Die einleitenden Aufführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>XPO1 bindet und dadurch den Export einer Vielzahl an regulatorischen Molekülen aus dem Zellkern inhibiert [1]. XPO1 ist in vielen malignen Zellen stark überexprimiert, so auch in Myelomzellen. Durch die Blockade des Kernexports gehen diese Zellen selektiv in Apoptose und sterben ab. Selinexor verstärkt auch die Wirkung von Kombinationspartnern bzw. stellt diese wieder her (synergistische Effekte z.B. mit Dexamethason), indem Signalwege der Medikamenten-Resistenz effektiv unterbunden werden [2-6]. Selinexor wird als Filmtablette oral verabreicht.</p> <p>Diese neue Wirkweise ist essentiell bei der Behandlung des Multiplen Myeloms, da durch die Vielzahl an Behandlungsoptionen die Zahl an stark vorbehandelten Patienten, die bereits verschiedenste verfügbare Therapien erhalten haben und darauf refraktär wurden, bzw. ein Rezidiv entwickelten, deutlich zugenommen hat [7, 8]. Somit müssen in immer kürzeren Abständen neue Therapieoptionen angewandt werden, die letztendlich erschöpft sind [9]. Daher besteht vor allem für die Behandlung von Patienten in späten Therapielinien des Multiplen Myeloms ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen, um entstandene Resistenzen erneut zu durchbrechen. Die synergistische Kombination von Selinexor mit Dexamethason bietet für Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Vortherapien erhalten haben, eine ebensolche weitere, wirksame Therapieoption. Als dringend benötigte Erweiterung der</p>	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom wird Selinexor daher auch in den Leitlinien des NCCN (National Comprehensive Cancer Networks), der ESMO (European Society for Medical Oncology), sowie der EHA (European Hematology Association) genannt und hat bereits Einzug in die aktuelle S3-Leitlinie gefunden [10-12].</p> <p><u>Stellungnahme von Stemline zur Dossierbewertung des IQWiG</u></p> <p>Stemline Therapeutics B.V. (Stemline) möchte im Folgenden insbesondere zu folgenden Aspekten der Dossierbewertung des IQWiG Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergebnisse zum Gesamtüberleben 2. Zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) 3. Behandlungsdauer <p>Nachfolgend wird detailliert zu den oben genannten Punkten Stellung genommen.</p>	
<p><u>1. Ergebnisse zum Gesamtüberleben</u></p> <p>Wie das IQWiG anmerkt, liegen direkt vergleichende Studien in diesem Anwendungsgebiet von Selinexor nicht vor. Weil die verfügbaren Studien nur einarmig durchgeführt wurden, können diese Studien (STORM und XPORT-MM-028) somit nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vorgelegten Daten aus den einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dennoch lassen sich eindeutige Aussagen zu Selinexor in Bezug auf das Gesamtüberleben treffen. Das Gesamtüberleben liegt in diesen Studien im Median bei 7,56 und 11,43 Monaten. In der Studie MARCH, eine Studie zu Selinexor mit einem breiteren aber vergleichbaren Patientenkollektiv wie das vorliegende Anwendungsgebiet, beträgt das mediane Gesamtüberleben 11,9 Monate [13].</p> <p>Um diesen Effekt einzuordnen, hat Stemline im Dossier verschiedene Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Indikation Multiples Myelom zusammengefasst. Diese Zusammenfassung zeigt, dass für das stark vorbehandelte Patientenkollektiv aus dem Anwendungsbiet von Selinexor, das refraktär auf verschiedene Wirkstoffe ist, unabhängig von der Therapie und auch in früheren Therapielinien, mit einem medianen Gesamtüberleben von nur 3,1 bis 6,5 Monaten zu rechnen ist [14-19]. Gleichzeitig konnte im historischen Vergleich gezeigt werden, dass Selinexor das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant um 45 % bis 60 % senkt.</p> <p>Insgesamt zeigt Selinexor so eine bisher nicht erreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens, wodurch ein Zusatznutzen bei diesen stark vorbehandelten Patienten gerechtfertigt ist.</p>	<p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien handelt es sich um Ergebnisse aggregierter Daten 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 nicht adjustierten indirekten Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD basierend auf der Publikation von Richardson 2021 durch. Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt lediglich, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils 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. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen der Vergleiche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit insgesamt hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertbar.</p> <p>Unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator hinreichend sicher ausgeschlossen</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.</p>

2. Zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Für die Dossierbewertung des IQWiG wird als zVT „eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von 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 und Dexamethason, Pomalidomid + Bortezomib und 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; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens“ zugrunde gelegt.

Insgesamt schließt sich Stemline der Darstellungsweise der zVT an, insbesondere vor dem Hintergrund der Auflistung von konkreten Therapieregimen, was eindeutig der Versorgungsrealität entspricht. So kann an den von Stemline mit dem Dossier zur Verfügung gestellten Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ eindeutig abgelesen werden, dass so gut wie jeder Patient auch nach vier Vortherapien eine Kombinationstherapie erhält (abgesehen von den Patienten, die mit der

Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daratumumab-Monotherapie bzw. mit Belantamab-Mafodotin behandelt werden) [20].</p> <p>Stemline möchte jedoch darauf hinweisen, dass auch die Therapieregime aus Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason, Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason und Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason sowie die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel, das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin und das kürzlich zugelassene Melphalanflufenamid für Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommt, sodass diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ebenfalls einen Teil der patientenindividuellen Therapie darstellen. Nach Auffassung von Stemline sind diese daher ebenfalls Bestandteile der zVT für die genannte Patientengruppe, was auch von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie unterstützt wird [11].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und 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>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Selinexor folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p style="padding-left: 40px;">Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Teclistamab und Vincristin.</p> <p>Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.</p> <p>zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">• Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022• Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021• Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021• Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021• Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017• Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016• Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplet-therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplet-therapien im Vergleich zu Dublett-therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplet-therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens vier Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch der erneute Einsatz immunmodulierender Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien wird dabei empfohlen, wobei präferenziell ein anderes Präparat der jeweiligen Substanzklasse zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.</p> <p>In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Die genannten Kombinationstherapien kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Melphalanflufenamid handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 17.08.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Melphalanflufenamid für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Auch bei dem Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ciltacabtagene Autoleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehenden bestimmten Therapieoptionen sowie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">- Bortezomib (Monotherapie),- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin,- Bortezomib + Dexamethason,- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason,- Carfilzomib + Dexamethason,- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason,- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason,- Daratumumab (Monotherapie),- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason,- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason,- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason,- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason,- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason,- Lenalidomid + Dexamethason,- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason,- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason,

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- 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 und- Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Ursprünglich war von den von der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie eingeschlossenen Therapieoptionen die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ nicht umfasst.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p> <p>Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid ging zudem hervor, dass im klinischen Alltag häufig die Erweiterung der Kombinationstherapie Pomalidomid + Dexamethason um einen weiteren Kombinationspartner im Sinne einer Triplet-Therapie vorgenommen wird. Hierbei können laut klinischen Experten zur Erweiterung insbesondere monoklonale Antikörper zum Einsatz kommen.</p> <p>Mit Beschluss des G-BA vom 3. Februar 2022 wurde für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien und Progression unter der letzten Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid wird „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>3. Behandlungsdauer</u></p> <p>Wie das IQWiG korrekt wiedergibt, ist die Behandlungsdauer mit Selinexor in diesem Anwendungsgebiet patientenindividuell unterschiedlich. Um die tatsächlich in der Versorgungsrealität vorkommende Behandlungsdauer abzuschätzen, legt Stemline die Behandlungsdauern der Studien STROM, XPORT-MM-028 und MARCH zugrunde, die zwischen 11 und 22 Wochen betragen. Aus Sicht von Stemline stellen die im Dossier dargestellten 20 Wochen Behandlungsdauer eine gute Schätzung der Behandlungsrealität der Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor dar. Stemline möchte an dieser Stelle noch einmal bekräftigen, dass aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektives der stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet sowie der Neuheit von Selinexor noch keine Versorgungsdaten vorliegen, sodass es sachgerecht ist, für die Schätzung der Behandlungsdauer auf Studiendaten abzustellen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Selinexor nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Parikh K, Cang S, Sekhri A, Liu D (2014): Selective inhibitors of nuclear export (SINE)– a novel class of anti-cancer agents. *Journal of Hematology & Oncology*; 7(1):78.
2. Richard S, Richter J, Jagannath S (2020): Selinexor: a first-in-class SINE compound for treatment of relapsed refractory multiple myeloma. *Future Oncology*; 16(19):1331-50.
3. Gasparetto C, Lentzsch S, Schiller G, Callander N, Tuchman S, Chen C, et al. (2021): Selinexor, daratumumab, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *eJHaem*; 2(1):56-65.
4. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. (2020): 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. *The Lancet*; 396(10262):1563-73.
5. Chen CI, Bahlis N, Gasparetto C, Tuchman SA, Lipe BC, Baljevic M, et al. (2019): Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*; 134(Supplement_1):1-8.
6. Gasparetto C, Lipe B, Tuchman S, Bahlis NJ, Sutherland HJ, Rossi AC, et al. (2021): Selinexor containing regimens in patients with multiple myeloma (MM) previously treated with anti-CD38 monoclonal antibodies (α CD38 mAbs). *Journal of Clinical Oncology*; 39(15_suppl):e20020-e.
7. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. (2016): Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist*; 21(11):1355-61.
8. Mikhael J (2020): Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 20(1):1-7.
9. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. (2017): Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*; 31(11):2443-8.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. (2021): Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(3):309-22.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Multiple Myeloma Version 5.2022 - March 09, 2022. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
13. Qiu L, Xia Z, Fu C, Chen W, Chang C, Fang B, et al. (2022): Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study. *BMC Medicine*; 20(1):108.
14. Jullien M, Trudel S, Tessoulin B, Mahé B, Dubruille V, Blin N, et al. (2019): Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. *Ann Hematol*; 98(6):1435-40.

15. Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, et al. (2020): DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*; 99(5):1041-8.
16. Gill SK, Unawane R, Wang S, Aleman A, Serna M, Perez-Manon F, et al. (2021): Inferior Outcomes of Patients with Quad and Penta-Refractory Multiple Myeloma (MM) Compared to Those of Patients Who Have Been Quad and Penta Exposed. *Blood*; 138(Supplement 1):4742-.
17. Gandhi UH, Lakshman A, Gahvari Z, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, et al. (2018): Natural History of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody-Based Treatment. *Blood*; 132(Supplement 1):3233-.
18. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. (2019): Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*; 33(9):2266-75.
19. Richardson PG, Jagannath S, Chari A, Vogl DT, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. (2019): Overall survival (OS) with oral selinexor plus low dose dexamethasone (Sd) in patients with triple class refractory-multiple myeloma (TCR-MM). *Journal of Clinical Oncology*; 37(15_suppl):8014-.
20. OncologyInformationService (2022): Auszug aus dem "TherapieMonitor Multiples Myelom" - VERTRAULICH.

Ergänzende Stellungnahme

An den

Gemeinsamer Bundesausschuss
Federal Joint Committee (Healthcare)
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

München, 21. Februar 2023

Stellungnahme des pU Stemline zur Anhörung, D-863 + D-864 Selinexor

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, sehr geehrte Damen und Herren,

im Nachgang zur mündlichen Anhörung des UA Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Selinexor (D-863 + D-864) sehen wir als Stemline Therapeutics (Stemline) die Notwendigkeit, noch einmal einige, für das Verfahren wesentliche Aspekte herauszuheben und zu verdeutlichen, die in der Diskussion nicht in der zu wünschenden Klarheit und Deutlichkeit zum Ausdruck gekommen sind.

Dies betrifft vor allem (1.) die Relevanz der Kombination mit neuem Wirkmechanismus aus Selinexor, Bortezomib und Dexamethason (SVd) in der künftigen Versorgung von Patienten mit einem rezidierten Multiplem Myelom, sowie (2.) die Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor dem Hintergrund aktualisierter Leitlinien für die Behandlung des rezidierten Multiplem Myeloms nach mindestens einer Vortherapie.

Zu 1.) Relevanz der 3-fach Kombination SVd mit neuem Wirkmechanismus in der Patientenversorgung

Angesichts der Notwendigkeit einer patientenindividuellen Therapie und angesichts der Refraktäritäten beim Multiplem Myelom besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf nach neuen, d.h. anderen Wirkmechanismen. Die Therapiesituation von Patienten mit Multiplem Myelom wurde von den Teilnehmern der Fachgesellschaften als heterogen beschrieben. So wurde ausgeführt, dass bereits in der ersten Therapielinie ganz verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz kommen und ein klar definiertes Therapieschema nicht bestehe, wobei Patienten teilweise sogar mit Vierfachkombinationen behandelt werden. Die Therapie folge somit dem

Prinzip des breiten Targetings („all-in“ Strategie), so Frau Prof. Weisel. Standardmäßig werden vor allem bei den nicht für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten 3-fach Kombinationen von CD-38 Antikörpern (Daratumumab), Immunmodulatoren (Lenalidomid) und Dexamethason eingesetzt. Kommt es danach allerdings zu einem Rezidiv, ist ein großer Anteil der Patienten refraktär auf mindestens zwei Wirkmechanismen.

Die S3 Leitlinie empfiehlt nach 1. Rezidiv einen Wechsel der Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen. Alternative Substanzen sind nach einer 3-fach oder 4-fach Vorthherapie allerdings begrenzt. Daher sind weitere effektive Therapieregime mit einem neuen Wirkmechanismus notwendig, was auch durch die Fachgesellschaft im Rahmen der mündlichen Anhörung bestätigt wurde. Stemline schließt sich dieser Auffassung grundsätzlich an. Gerade aufgrund der bestehenden infrastrukturellen Limitationen haben einfacher zu applizierende Therapieregime mit anderen Wirkmechanismen einen großen Wert in der Versorgung der betroffenen Patientinnen und Patienten. Selinexor ist eine solche neue Therapieform mit einem völlig neuen Wirkmechanismus und einem zudem einfachen Applikationsansatz. Vor dem Hintergrund, dass einige Therapien nur beschränkt verfügbar sind, oder nicht für alle Patienten infrage kommen, wurde Selinexor in der Anhörung von der Fachgesellschaft als wichtige Bereicherung des therapeutischen Arsenal bezeichnet. In der Anhörung wurde auch der Vorteil der SVd Kombination in Bezug auf das reduzierte Risiko einer Neurotoxizität hervorgehoben, der aufgrund der halbierten Dosis von Bortezomib in dieser Kombination mit Selinexor und Dexamethason zu sehen ist.

Hinweisen möchten wir in diesem Zusammenhang noch auf folgenden Umstand: Aktuelle Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ (Stand: erstes Halbjahr 2022, siehe Anhang 01) zeigen deutlich, dass im Versorgungsalltag Therapien mit Proteasom-inhibitoren wie Bortezomib in der ersten Therapielinie in den letzten 2 Jahren deutlich abgenommen und Kombinationen von CD38 Aktikörpern mit Immunmodulatoren dagegen stark zugenommen haben. In den frühen Rezidiven gewinnen Triplet-Kombinationen mit Proteasom-inhibitoren wie Bortezomib daher wieder an Stellenwert.

Zusammenfassend verdeutlicht dies - angesichts der Refraktäritäten beim Multiplem Myelom - den hohen medizinischen Bedarf an neuen Wirkmechanismen, dem durch die Verfügbarkeit von Selinexor begegnet werden kann. Die Verfügbarkeit der Triplet-Kombination SVd auch in frühen Linien des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms erscheint daher sinnvoll und kann eine offensichtliche Lücke in der Patientenversorgung schließen, insbesondere als Folgetherapie nach einer Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason Kombinationstherapie in vorangegangenen Linien.

Zu 2.) Behandlungsempfehlungen und Zweckmäßigkeit von Therapieregimen

Wie von den Fachgesellschaften dargelegt und zuvor beschrieben, ist die Versorgung der Patienten bei Rezidiven sehr patientenindividuell. Ein stringenter Therapie-Algorithmus ist nicht etabliert, was in der mündlichen Anhörung klar zum Ausdruck gekommen ist. Aufgrund des heterogenen Patientenkollektivs erfolgt die Therapie abhängig vom Alter und vom



A Menarini Group Company

Zustand der Patienten, vor allem aber auch abhängig von der Art und Anzahl der Vortherapien.

Es hat sich dabei in den letzten Jahren abgezeichnet, dass der Einsatz von Dreifachkombinationen nach einem Rezidiv bevorzugt wird. Die aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt klar eine Triplet-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid im ersten Rezidiv (Empfehlung 14.6). Der Grund dafür ist, dass auch die Rezidivtherapie mit neuen Wirkmechanismen so effektiv wie möglich zu gestalten ist. In der Anhörung wurde beispielsweise die Kombination aus Bortezomib und Dexamethason als weiterhin wichtiges „backbone“ bezeichnet, zu dem weitere Substanzen hinzukombiniert werden (vgl. Stellungnahme Prof. Knop). Auch die Onkopedia Leitlinie erläutert, dass das Patientenkollektiv in der Zweitlinientherapie aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie noch inhomogener ist. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich deshalb neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und ihrer Verträglichkeit.

Aufgrund der Äußerungen der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung, der Empfehlung der aktualisierten S3-Leitlinie, und des tatsächlichen Versorgungskontextes besteht die hier maßgebliche zVT für Erwachsene mit einem rezidivierten/refraktären Multiplem Myelom aktuell vornehmlich aus 3-fach Kombinationen wie Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Stemline möchte abschließend betonen, dass Therapieentscheidungen in der Behandlung des Multiplen Myeloms patientenindividuell getroffen werden und dies in der Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung finden sollte.

Wir bitten Sie höflichst, diese Aspekte in Ihre abschließende Diskussion und Bewertung einzubeziehen.

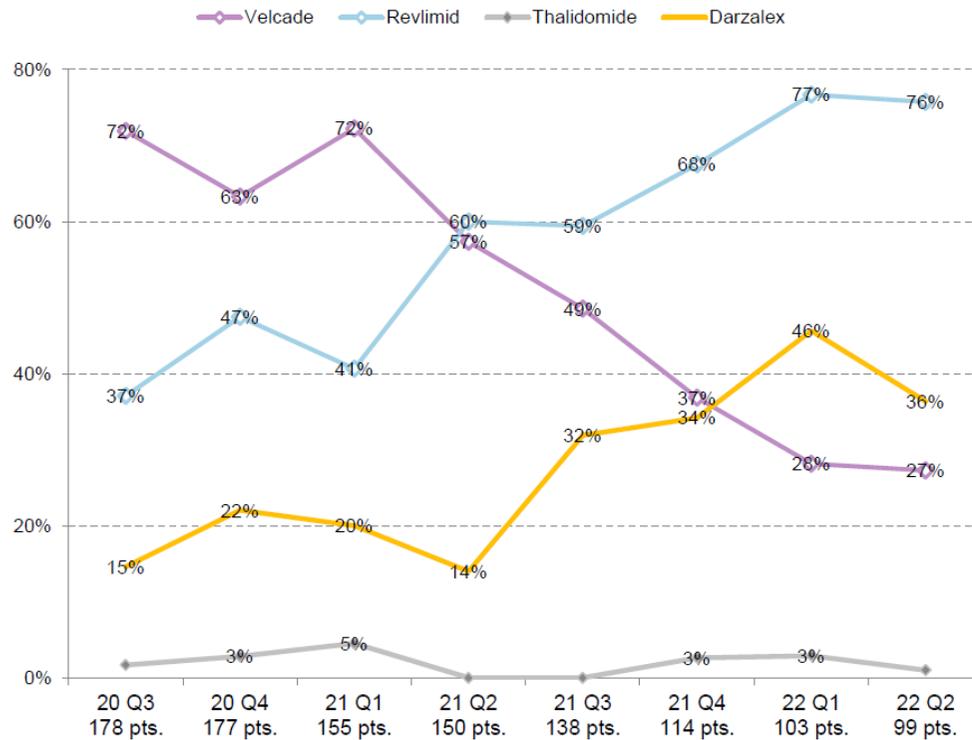
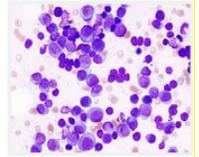
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Franz J Lechner

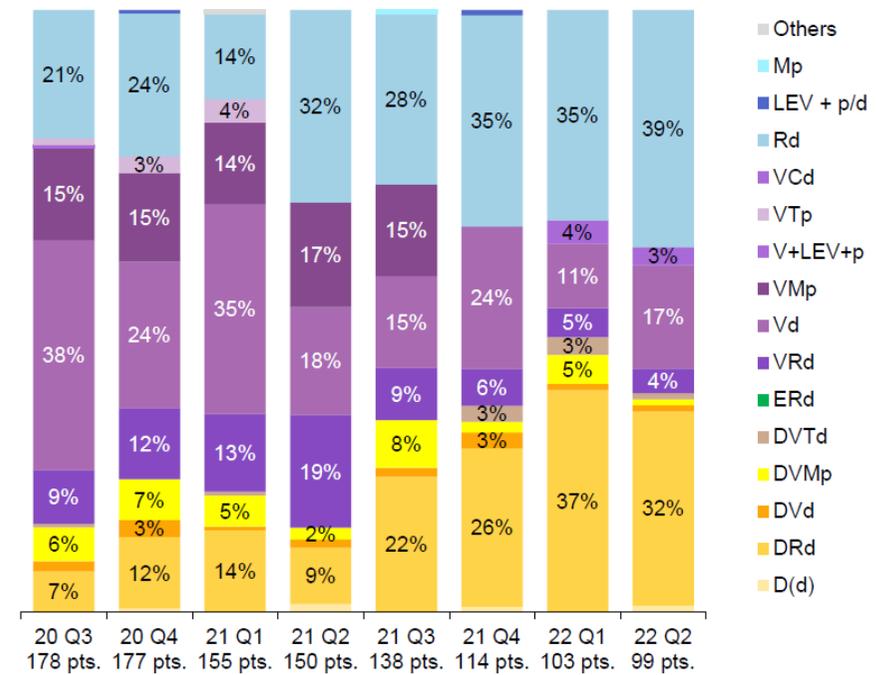
General Manager Stemline D-A-CH



1L Incidence: Pts Non-Eligible for SCT



Main regimens shares



Basis TM: 1L Incidence pts. non-eligible for SCT

www.oncologyinformationservice.com

Confidential

1



5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Str. 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1475) von Nexpovio (Selinexor) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Nexpovio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei 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>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 02.01.2023 die Nutzenbewertung des IQWiG veröffentlicht (1).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als nicht belegt an. Als Begründung nennt das Institut, dass keine geeigneten Daten gegenüber der ZVT vorliegen.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Berücksichtigung der Auswertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche2. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Berücksichtigung der Auswertungen der vom pU im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche</p> <p>Für mehrfach vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom sowie fortgeschrittener Erkrankung existiert ein hoher medizinischer Bedarf. Therapieresistenzen oder -intoleranzen gegenüber den drei Hauptwirkstoffklassen der klinischen Praxis (Immunmodulatorische Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und gegen CD-38 gerichtete Antikörper) stellen eine zentrale Herausforderung für die Behandlung des Multiplen Myeloms in fortgeschrittenen Therapielinien dar. Patientinnen und Patienten, die auf eine bisher zugelassene Therapie unter den derzeitigen Hauptwirkstoffklassen kein Ansprechen mehr zeigen bzw. deren Erkrankung fortschreitet, haben eine schlechte Prognose (2, 3).</p> <p>Im gegenständlichen Anwendungsgebiet sind die Patientinnen und Patienten bereits mit mindestens vier Therapien vorbehandelt. Daneben muss die Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38- Antikörper refraktär sein. Für diese Patientinnen und Patienten stellt Selinexor das erste Medikament einer neuartigen und zielgerichteten Wirkstoffklasse dar.</p> <p>Das IQWiG stuft die vom pU eingereichten Daten aus indirekten Vergleichen als nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens ein. Ein Zusatznutzen ist damit aus Sicht des IQWiG nicht belegt.</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>Im Allgemeinen werden vom IQWiG hohe methodische Anforderungen an indirekte Vergleiche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vorgelegten Daten aus den einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien handelt es sich um Ergebnisse aggregierter Daten 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 nicht adjustierten indirekten Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD basierend auf der Publikation von Richardson 2021 durch. Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt lediglich, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils 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. Zudem kann</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>35a SGB V gestellt. Infolgedessen wird für die Zusatznutzenbewertung nur ein geringer Anteil der vorgelegten indirekten Vergleiche herangezogen (4, 5). Aus Sicht von AbbVie führt eine generalisierte Anwendung der hohen methodischen Anforderungen für indirekte Vergleiche ohne Berücksichtigung weiterer medizinischer Sachverhalte, etwa des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung, der Berücksichtigung existierender Therapiealternativen, des Stellenwertes für die Versorgung sowie anderer Gesichtspunkte, die eine Generierung direktvergleichender Evidenz erschweren, zu undifferenzierten und somit hinsichtlich dieser Kriterien verzerrten Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung.</p>	<p>nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen der Vergleiche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit insgesamt hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertbar.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.</p>
<p>2. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Durch den G-BA wurde für das Verfahren folgende ZVT definiert:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) 	<p>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei 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>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - 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><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>In den letzten Jahren wurden vermehrt innovative Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen in fortgeschrittenen Therapielinien des Multiplen Myeloms erforscht, zugelassen und zum Teil bereits vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet (6-13). Diese neuen therapeutischen Optionen bieten vor allem neue Möglichkeiten für Patientinnen und Patienten, die bereits mit den derzeitigen drei Hauptwirkstoffklassen der klinischen Praxis (Immunmodulatorische Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und gegen CD38 gerichtete Antikörpertherapien) behandelt wurden und ggf. eine Refraktärität gegenüber Wirkstoffen dieser Substanzklassen vorweisen. Auch im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist eine Therapie mit diesen Hauptwirkstoffklassen fehlgeschlagen und eine mehrfach-refraktäre Erkrankung für die Behandlung vorausgesetzt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der klinische Stellenwert von klassischen Zytostatika ist vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit dieser innovativen, zielgerichteten und wirksamen Therapieoptionen für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Versorgung inzwischen als begrenzt anzusehen (14, 15). Die nachfolgenden Therapien bzw. Therapiekombinationen entsprechen demzufolge nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und sind somit aus Sicht von AbbVie für die gegenständliche Bewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin <p>Des Weiteren entsprechen die nachfolgenden Monotherapien mit Glukokortikoiden unter Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien und Publikationen nicht dem aktuellen Stand der Versorgung und sollten daher aus Sicht von AbbVie ebenfalls nicht als ZVT betrachtet werden (14, 15):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexamethason als Monotherapie - Prednison - Prednisolon 	<p>Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens vier Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daneben ist anzumerken, dass weitere vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertete, wirksame Therapieoptionen vom G-BA nicht als ZVT für das o.g. Verfahren definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab + Carfilzomib und Dexamethason (16) - Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason (17) - Daratumumab + Pomalidomid und Dexamethason (18) - Belantamab-Mafodotin (7) - Idecabtagen vicleucel (9) 	<p>wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch der erneute Einsatz immunmodulierender Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien wird dabei empfohlen, wobei präferenziell ein anderes Präparat der jeweiligen Substanzklasse zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.</p> <p>In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Die genannten Kombinationstherapien kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1475, Selinexor (multiples Myelom \geq 4 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A22-101, Version: 1.0, Stand: 22.12.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6075/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-864.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
2. Gandhi UH, Cornell RF, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
3. Mateos M-V, Weisel K, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-6.
4. Eichinger B, Ecker C. Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland – Erfahrungen aus den ersten 5 Jahren. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2016;21(06):279-87.
5. Werner S, Lechterbeck L, et al. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2019;25(01):24-36.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, BLENREP, International non-proprietary name: belantamab mafodotin, Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000, 2020. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report-en-0.pdf>. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie), 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Abecma, International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel, Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000, 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report-en.pdf>. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien), 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Tecvayli, International non-proprietary name: teclistamab, Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000, 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report-en.pdf>. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Pepaxti, International non-proprietary name: melphalan flufenamide, Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000, 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report-en.pdf>. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)), 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/>. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].

13. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Carvykti, International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel, Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000, 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 09.01.2023].
14. Mikhael J, Ismaila N, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(14):1228-63.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(3):309-22.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason), 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason), 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason), 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 11.01.2023].

5.3 Stellungnahme Oncopeptides AB

Datum	19.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor Multiples Myelom, mind.4Vortherapien Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Datum der Veröffentlichung: 02. Januar 2023
Stellungnahme von	<i>Oncopeptides AB</i> <i>Ulrike Charlotte Sager</i> <i>Luntmakargatan 46, vån 7</i> <i>SE-111 37 Stockholm, SWEDEN</i> <i>ulrike.sager@oncopeptides.com</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das MM ist eine lebensbedrohliche, maligne hämatologische Erkrankung, die insbesondere bei älteren Menschen auftritt. Sie ist charakterisiert durch die klonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark, die im Übermaß funktionslose komplette oder inkomplette Immunglobuline produzieren. Letztere können sich als unlösliche Aggregate in sämtlichen Organen ablagern und zu erheblichen Funktionseinschränkungen bis hin zum Funktionsverlust führen.¹</p> <p>Patienten mit einem Multiplen Myelom, leiden folglich unter Anämien, Leuko- und Thrombozytopenien, Fatigue, einer erhöhten Infektanfälligkeit sowie einem erhöhten Thromboserisiko. Zudem können im Krankheitsverlauf eine schwere Niereninsuffizienz sowie Parästhesien oder periphere Neuropathie auftreten. Neben dieser schwerwiegenden Symptomatik erhöhen oft zahlreiche Komorbiditäten, wie kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus und chronische Niereninsuffizienz, die ohnehin erhebliche Krankheitslast der Betroffenen¹.</p> <p>Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen, einschließlich neuartiger CAR-T-Therapien, und dem Einsatz verschiedenster</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffklassen in frühen Therapielinien sowie im Krankheitsverlauf, ist das MM derzeit unheilbar. Die Patienten erleiden meist mehrere Rezidive und das MM zeigt sich aufgrund von Resistenzbildung zunehmend refraktär gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen. Dieses äußert sich in einer sich mit jeder Therapielinie verkürzenden Remissionsdauer¹</p> <p>Die Zielpopulation von Selinexor umfasst bereits stark vortherafierte Patienten im fortgeschrittenen Stadium des MM die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. Diese Patienten sind häufig multimorbide und zeigen eine hohe progressions- sowie therapiebedingte Krankheitslast</p> <p><u>Gegenstand der Stellungnahme</u></p> <p>Die Oncopeptides AB nimmt im vorliegenden Dokument zum folgenden Aspekt Stellung:</p> <p style="padding-left: 40px;">Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Oncopeptides AB folgt der Feststellung des G-BA, dass eine patientenindividuelle Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet darstellt. Aufgrund ihrer komplexen, individuell sehr unterschiedlichen Symptomatik, den multiplen Komorbiditäten sowie intensiven Vortherapien (einschließlich der daraus resultierenden Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Resistenzen) sind diese Patientenpopulation sowie auch ihr Therapieansprechen äußerst heterogen. Die Auswahl der geeigneten Therapie ist durch den behandelnden Arzt daher patientenindividuell zu treffen.</p> <p>Die 2022 aktualisierte AWMF-Leitlinie widmet sich ebenfalls den aktuellen Behandlungsstandards von Patienten die sich in einer Therapiesituation im späten Rezidiv (3+) befinden. Die Leitlinie führt an, dass für Patienten mit einem Rezidiv nach 4 oder mehr Therapien der Einsatz einer gegen BCMA gerichteten Therapie erwogen werden kann.²</p> <p>Sowohl die Stellungnahme der DGHO als auch die S3-Leitlinie der AWMF führen aus, dass die Überlebensprognose der Patienten in dieser Therapiesituation gegenüber Gesunden stark eingeschränkt ist und ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe besteht</p>	<p>Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Die Oncopeptides AB teilt die Einschätzung der DGHO aus der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V, dass der Standard eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Pomalidomid Selinexor) ist.³</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme der gegen BCMA gerichteten Wirkstoffe Belantamab Mafodotin und Idecabtagen Vicleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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>In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>
2. [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)
3. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6076/2022-10-01_Informationen-zVT_Selinexor-D-864.pdf

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor / Nexpovio [®] in Kombination mit Dexamethason
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmte Liste der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) enthält unter anderem die Behandlungen mit Daratumumab als Monotherapie und Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Dies ist insofern nicht nachvollziehbar, da im Beschluss zur Nutzenbewertung von Daratumumab Monotherapie (15.02.2018) und Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (05.12.2019) der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft wurde (G-BA 2018, G-BA 2019).</p> <p>Laut den Vorgaben zur Bestimmung der ZVT in der Verfahrensordnung des G-BA, sollen entsprechend Kriterium 3 „bevorzugt Arzneimittelanwendungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist“ (5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA). Aufgrund der Nicht-Erfüllung dieses Kriteriums ist es fraglich, die Daratumumab Monotherapie und Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason auf der Liste der zweckmäßigen Therapien aufzuführen. Denn andere Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms, die keinen Zusatznutzen belegen konnten, werden nicht aufgeführt (z. B. Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei 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>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason- Carfilzomib + Dexamethason- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason- Daratumumab Monotherapie- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason- Lenalidomid + Dexamethason- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason- Pomalidomid + Bortezomib und 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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf, abgerufen am: 20.01.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-467/2019-12-05_Geltende-Fassung_Pomalidomid_D-456.pdf, abgerufen am: 20.01.2023.

5.5 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio® Vorgangsnummer 2022-10-01-D-864
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> <i>Johnson & Johnson Platz 1</i> <i>41470 Neuss</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2023 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Selinexor (NEXPOVIO®, Vorgangsnummer 2022-10-01-D-864) des pharmazeutischen Unternehmers Stemline Therapeutics B.V. veröffentlicht. Selinexor ist indiziert in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei 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>Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Ciltacabtagene-Autoleucel (CARVYKTI®) Stellung.</p> <p>Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema: Berechnungsgrundlage zur Herleitung der GKV-Zielpopulation</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

<p>S. II.6</p>	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Somit ist Selinexor im Vergleich zu Belantamab-Mafodotin angezeigt bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, das refraktär gegenüber einer höheren Mindestanzahl an Wirkstoffen ist. Dadurch kann die herangezogene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt sein.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass das Anwendungsgebiet von Selinexor aufgrund des Refraktaritätsstatus eingeschränkter ist als das von Belantamab-Mafodotin. Die Details in Bezug auf den Refraktaritätsstatus haben bereits bei der zugrundeliegenden Herleitung der GKV-Zielpopulation im Nutzenbewertungsverfahren zu Belantamab-Mafodotin keinen Eingang gefunden (1). Somit könnte dies bereits eine Überschätzung darstellen. Allerdings ist keine bessere Quantifizierung möglich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf die Anzahl aus dem Beschluss zu Belantamab-Mafodotin (Beschluss vom 4. März 2021). Die herangezogene Anzahl der Patientinnen und Patienten wurde in der entsprechenden Bewertung auf Basis der damaligen gesamten eingereichten Unterlagen als bestmögliche Schätzung bewertet, wobei sie tendenziell im oberen Bereich der Spanne zu erwarten war. Selinexor ist im Vergleich zu Belantamab-Mafodotin angezeigt beim multiplen Myelom mit einer Refraktärität gegenüber einer höheren Mindestanzahl an Wirkstoffen. Dadurch kann die zugrunde gelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt sein. In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Belantamab-Mafodotin vom 4. März 2020 angeführten Patientenzahlen heranzuziehen.</p>
----------------	---	--

Literaturverzeichnis

1. 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 Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie)*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf.

5.6 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	13.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Selinexor (Handelsname: Nexpovio), Multiples Myelom, in Kombination mit Dexamethason, nach mind. 4 Vortherapien bei erwachsenen Patienten, 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>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Hintergrund:</p> <p>Selinexor ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem 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.</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von verschiedenen Wirkstoffen und alternativen Kombinationstherapien fest.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht belegt an, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.</p>	
<p>Die Bewertung wurde unter Einbindung von einem externen Sachverständigen sowie unter Einbindung von Betroffenen erstellt. Dies entspricht der Auffassung von GSK, dass zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Saldierungsentscheidungen auch medizinisch-fachliche Berater und Patientenorganisationen miteinbezogen werden sollen.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT sollte den in der S3-Leitlinie empfohlenen Substanzen entsprechen. Im Beratungsgespräch für Selinexor wurde Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason nicht als zVT vom G-BA benannt. Dieser Wirkstoff stellt eine wichtige Therapieoption in der Behandlung des Multiplen Myeloms dar. Mittlerweile ist Isatuximab als Wirkstoffkombination vom G-BA gemäß der S3-Leitlinie als zVT ergänzt worden (¹Onkologie, 2022).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei 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>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Carfilzomib + Dexamethason- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason- Daratumumab Monotherapie- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason- Lenalidomid + Dexamethason- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason- Pomalidomid + Bortezomib und 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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Onkologie L. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022 13.01.2023. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.

5.7 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor (Nexpovio®), Stemline Therapeutics B.V.
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Selinexor bei Patienten mit einem Multiplen Myelom nach 4 Vortherapien, 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, beauftragt (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag in der Onkologie. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien, unter anderem für Patienten mit Multiplem Myelom zu entwickeln.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16, Absch 3/4	Anmerkung: Bei dem die Zulassung betreffenden Patientenkollektiv handelt es sich um eine therapeutische Situation, für die nur begrenzte Evidenz vorliegt und die Durchführung randomisierter Studien, auch aufgrund geringer Patientenzahlen, erschwert ist. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet von Selinexor bei Patienten mit mindestens 4 Vortherapien eine <i>„patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: 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</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln), Melphalan, Doxorubicin, Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison), Vincristin, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Best-Supportive-Care</i></p> <p><i>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.</i></p> <p>Das IQWiG erkennt die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Vergleiche der Zielpopulation aus der Studie STORM mit Datensätzen sowohl des Mammoth-Registers, als auch der Flatiron Health Datenbank, die jeweils eine patientenindividuelle Therapie untersuchen, nicht an. Vor dem Hintergrund, dass die Durchführung von Studien mit „patientenindividueller Therapie“ als zVT höchste Anforderungen an die Umsetzung und Auswertung stellt, erscheint ein Vergleich mit Registerdaten, gerade in einem Therapiegebiet in dem die Durchführung randomisierter Vergleiche erschwert ist, als sachgerecht. Insbesondere bei Indikationen mit wenig Evidenz, wie z.B. die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits 4 Vortherapien erhalten haben sowie weitere Kriterien an die Vortherapie</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfüllen müssen (Erkrankung gegenüber mindestens 2, Proteasom-Inhibitoren, 2 immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär und Progression der Erkrankung unter der letzten Therapie), sind umfangreiche Registerdaten mit Verfügbarkeit patientenindividueller Daten nur selten zu finden. Hierbei ist anzumerken, dass bei Daten aus der klinischen Routine zwar inhärente Herausforderungen bestehen, jedoch im Sinne der best verfügbaren Evidenz diese Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung finden sollten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Unter Berücksichtigung besonderer Umstände, wie z.B. Therapiegebiete mit wenig verfügbarer Evidenz, sollten Registerdaten wie sie z.B. aus der klinisch-genomischen Flatiron-Health Datenbank vorliegen, anerkannt werden.</p>	<p>Die vorgelegten Daten aus den einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien handelt es sich um Ergebnisse aggregierter Daten 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 nicht adjustierten indirekten Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD basierend auf der Publikation von Richardson 2021 durch.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt lediglich, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils 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. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen der Vergleiche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit insgesamt hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertbar.</p> <p>Unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
Selinexor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0: Auftrag: A22-100. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-863.pdf [aufgerufen am: 23.01.2023].

5.8 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor (Nexpovio)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Selinexor (Nexpovio) von Stemline Therapeutics B.V. veröffentlicht.</p> <p>Selinexor ist zudem zugelassen in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie unter Auswahl von mehreren Mono- oder Kombinationstherapien fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie mit einem historischen Vergleich zu Daten aus einer retrospektiven Studie wurden vom IQWiG nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Selinexor nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Selinexor nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor (Nexpovio [®]) Vorgangsnummer 2022-20-01-D-864
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet (AWG), auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2022-20-01-D-864 bezieht, ist Selinexor (Nexpvio®) indiziert in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, 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^{1,2}. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Selinexor erfolgte am 02.01.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)².</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse der Zulassungsstudie STORM und der Studie XPORT-MM-028 vor. Außerdem wurden die Daten der STORM Studie für die Berechnung von historischen Vergleichen mit Daten zu Patient:innen, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben, genutzt³.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Daratumumab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16 f	<p>Anmerkung: Datenbasis für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die vom pU vorgelegte Zulassungsstudie und der historische Vergleich ungeeignet dafür ist die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten. So habe der pU keine hinreichenden Informationen vorgelegt, „für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen“².</p> <p>Insgesamt lägen somit keine verwertbaren Daten für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Für das vorliegende AWG wurde für die Zulassung keine kontrollierte vergleichbare Studie eingereicht. Die Zulassung von Selinexor im vorliegenden AWG beruht auf Daten der im Dossier dargestellten Studie STORM, wobei für die Zulassung nur eine Subpopulation aus Teil 2 der Studie STORM relevant war³. Zur Beantwortung der Fragestellung legt der pU des Weiteren die Studie XPORT-MM-028 deskriptiv vor. Im Dossier werden ergänzend zur deskriptiven Beschreibung der Studie STORM und der Studie XPORT-MM-028 zwei historische Vergleiche dargestellt. Für den ersten historischen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vorgelegten Daten aus den einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien handelt es sich um Ergebnisse aggregierter Daten aus der von ihm identifizierten Publikation von Cornell 2021 zu einem nicht adjustierten Vergleich</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich werden publizierte Daten der Studien STORM und MAMMOTH herangezogen. Der zweite historische Vergleich beruht auf der Studie STORM und einer Kohorte aus Datensätzen der Flatiron Health Analytic Database (FHAD), für die patientenindividuelle Daten vorlagen. Der pU legt somit Studien vor, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden, in denen Patient:innen dem AWG entsprechend eingeschlossen wurden und mit der im Dossier beschriebenen Intervention behandelt wurden. Im vorliegenden Dossier wird somit durch die verfügbaren Zulassungsstudien und historische Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die bestverfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>einer Teilpopulation der Studie STORM mit der Studie MAMMOTH. Zum anderen führt er einen nicht adjustierten indirekten Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD basierend auf der Publikation von Richardson 2021 durch. Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt lediglich, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils 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. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen der Vergleiche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit insgesamt hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertbar.</p> <p>Unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.
S. 15	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Der G-BA legt in seiner Bewertung folgende zVT fest²: „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 	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) • Vincristin • Dexamethason • Prednisolon • Prednison • Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens² <p>Als zVT kommen laut § 6 Abs. 2 Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) solche Therapien in Frage, die eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet (§ 12 SGB V) darstellen. Vorzugsweise soll es eine Therapie sein, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 (1) SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß § 6, 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind bei der Bestimmung der zVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen⁴:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patient:innen-relevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]) ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38- Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben⁵.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben⁶.</p> <p>Belantamab-Mafodotin (Blenrep®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten⁵.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) mit Beschlussfassung vom 04.03.2021 wurde für Belantamab-Mafodotin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Behandlung von Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasominhibitor, einem</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, festgestellt⁶.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie unterscheidet Empfehlungen zur Therapie des ersten bis dritten Rezidives und Empfehlungen bei mehr als drei Rezidiven (AWMF 2022; DGHO 2018). Generell sollte die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen von krankheits-, Patient:innen- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden⁷. Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin sind hier in der Liste zur Wahl der Rezidivtherapie (≥ 3. Rezidiv) aufgeführt.</p> <p>Aus Sicht von BMS stellen Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin deshalb gleichermaßen eine zweckmäßige Alternative zur Behandlung von Patient:innen im AWG des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens dar. Auf Basis der 4 Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT kann keiner der Wirkstoffe bevorzugt empfohlen werden. Somit kann nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	<p>In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

5.10 Stellungnahme DGHOM, DSMM, GMMG

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor (Nexpovio®), ≥ 4 Vortherapien
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Selinexor (Nexpovio®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Selinexor ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 4 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Mitteln und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression aufgetreten ist. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Patienten-individuelle Therapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es blockiert Exportin 1 (XPO1). Basis der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, offene Phase-IIb-Studie STORM zur Kombination Vergleich von Selinexor + Dexamethason bei intensiv vorbehandelten Pat. Der Median der Vortherapien lag bei 7. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Patienten-individuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Patienten-individuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor führte im Zulassungskollektiv zu einer Ansprechrate von 23,8%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 2,79 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 7,56 Monaten. In indirekten Vergleichen liegen die Ergebnisse oberhalb von Ergebnissen vergleichbarer Pat. aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) und aus MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure). • Häufigste Nebenwirkungen im Selinexor-Arm waren Thrombozytopenie und Fatigue. Die Rate belastender Neuropathien war im Selinexor-Arm signifikant niedriger. Die Erhebungszeitpunkte der Neuropathie waren in den beiden Studienarmen nicht identisch. • Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse stehen Thrombozytopenie, Fatigue und Diarrhoe. <p>Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM nach multiplen Vortherapien. Eine vergleichende Bewertung gegenüber den anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung [1, 2]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1, 2]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe. Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasom-inhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten [3]. In Studien aus den beiden letzten Jahren liegt die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [4-6]. Der bisher große, ungedeckte medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe wird in den letzten Jahren zunehmend durch neue Arzneimittel unterschiedlicher Substanzklassen gelindert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es bindet selektiv an das Exportprotein Exportin 1 (XPO1). Dadurch reichern sich XPO1-abhängige Proteine im Zellkern an, darunter auch Tumorsuppressorproteine, der Glukokortikoid-Rezeptor und mRNA von Onkoproteinen. Deren Akkumulation führt zum Zellzyklus-Arrest und zu Apoptose. XPO-1 wird in resistenten Tumorzellen überexprimiert. Selinexor wird oral appliziert. <p>Daten aus der Zulassungsstudie zu Selinexor sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Selinexor beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom</p> <table border="1" data-bbox="163 1294 1373 1358"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>ORR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴									<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
STORM [7], Dossier	nach >4 Vortherapien	-	Selinexor + Dexamethason	102	23,8⁵	2,79	7,56		
XPORT-MM- 028	nach >4 Vortherapien	-	Selinexor + Dexamethason	11			11,43		
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² ORR – Ansprechrate, mindestens ein partielles Ansprechen (PR); ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Selinexor</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und 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>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie STORM. Sie wurde von Mai 2015 bis März 2018 durchgeführt. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 7. September 2019.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Datenbasis</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. In der Erstpublikation waren 122 Pat. eingeschlossen. Sie hatten im Median 7 Vortherapien erhalten.</p> <p>Zusätzlich werden im Dossier der in Griechenland und Israel durchgeführten, offenen, einarmigen Studie XPORT-MM-028 dargestellt. Hier wurden verschiedene Dosierungen von Selinexor getestet. Eingeschlossen im Dossier sind Daten der 11 Pat. mit der von der EMA zugelassenen Dosierung.</p> <p>Verglichen werden die STORM-Daten mit Daten aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) und aus MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure). Auch die Ergebnisse des Vergleichs mit den Daten aus MAMMOTH wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Selinexor bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist legt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien zu Selinexor im Dossier vor. Die vorgelegten Daten wurden dabei mittels einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Selinexor identifiziert. Bei den identifizierten Studien zu Selinexor handelt es sich die einarmigen Studien STORM sowie XPORT-MM-028. Zudem identifiziert der pharmazeutische Unternehmer über eine bibliographische Recherche die Publikationen Cornell 2021 und Richardson 2021. Eine randomisierte kontrollierte Studie für einen direkten Vergleich wurde nicht identifiziert.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit in STORM lag bei 7,56 Monaten.</p> <p>Im indirekten Vergleich gematchter Pat. lag die mediane Überlebenszeit der Pat. aus FHAD bei 4,21 Monaten, in MAMMOTH bei 6,9 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von STORM. Eine mindestens partielle Remission wurde bei 23,8% der Pat. erreicht.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer, sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein Median von 2,79 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in STORM mittels des validierten Fragebogens FACT-MM erhoben. Dabei zeigte 68,5% der Pat. im intraindividuellen Vergleich keine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Lebensqualität.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Aufgrund der größeren Patientenpopulation referenzieren wir hier auf die Gesamtstudie mit 123 Pat. [7]. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Fatigue (73%), Übelkeit (72%) und Anämie (67%). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (59%), Anämie (44%) und Hyponatriämie (22%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 18%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Die vom pU vorgelegten Daten der indirekten Vergleiche werden aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung akzeptiert. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Die in diesem Verfahren bewertete Studie wurde bereits 2015 gestartet. Der Median der Vortherapien lag bereits in der Zulassungsstudie STORM bei 7. Zwischenzeitlich hat sich die Therapie des Multiplen Myeloms sehr rasch weiterentwickelt. Inzwischen können Pat. über Jahre bis Jahrzehnte mit der Erkrankung bei guter Lebensqualität leben. Dabei besteht weiterhin ein Bedarf an wirksamen, verträglichen und für die Pat. gut applizierbaren Arzneimitteln. Hierzu gehört die orale Therapie mit Selinexor + Dexamethason.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der pivotalen Studie STORM führte Selinexor bei etwa einem Viertel der Pat. zu einer mindestens partiellen Remission. Im indirekten Vergleich waren die Überlebenszeiten länger als die Ergebnisse vergleichbarer Pat.</p> <p>Die große Mehrzahl der Nebenwirkungen ist im Grad 1 oder 2. Sie beeinträchtigen die Lebensqualität der Pat. nicht. Die hämatologischen Nebenwirkungen erfordern ein regelmäßiges Monitoring und ggf. eine Dosisanpassung.</p> <p>Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM nach multiplen Vortherapien. Eine vergleichende Bewertung gegenüber den anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.</p>	<p>mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist</p>

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman F et al.: Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33:2266-2275, 2019. DOI: [10.1038/s41375-019-0435-7](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7)
4. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C et al.: Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther* 43:1983-1996, 2021. DOI: [10.1016/j.clinthera.2021.09.013](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.013)
5. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al.: KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 11:116, 2021. DOI: [10.1038/s41408-021-00507-2](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00507-2)
6. [Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.](#): LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* Mar 24, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
7. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
8. Cornell R, Hari P, Tang S et al.: Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. *Am J Hematol* 96:E5-E8, 2021. DOI: [10.1002/ajh.26010](https://doi.org/10.1002/ajh.26010)

5.11 Stellungnahme Takeda Pharma

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio®
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2023 die Nutzenbewertung zu Selinexor (Nexpovio®) für das folgende Anwendungsgebiet veröffentlicht (1)</p> <p>Selinexor ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert, 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>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von (1):</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 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:</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 und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - 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>Aus Sicht von Takeda ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar. Neben den genannten Therapien stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung, darunter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (2), Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (3), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (4) sowie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und 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>In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Idecabtagen vicleucel (5). Diese sollten in der vorliegenden Indikation ebenfalls als mögliche patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapien benannt werden.</p>	<p>medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Die genannten Kombinationstherapien kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1475. Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-101; Version 1.0; Stand: 22.12.2022. . 2022.
2. Amgen. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2022. . 2022.
3. Janssen. Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2022. 2022.
4. Sanofi. Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2022. 2022.
5. Bristol Myers Squibb. Fachinformation ABECMA® 260 – 500 × 106 Zellen Infusionsdispersion. Stand: Juni 2022. 2022.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Selinexor

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Februar 2023

von 11.00 Uhr bis 12.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Stemline Therapeutics B.V.:**

Herr Dr. Lechner

Herr Prof. Dr. Khandanpour

Frau Dr. Kauschke

Herr Dr. Schwenke

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Gärtner

Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Kellershohn

Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Zader

Frau Adad

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Keuchel

Frau Heck

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Oncopeptides GmbH:**

Herr Dr. Singer

Frau Sager

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Granold

Frau Schröpfer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Dieser Montag ist wieder Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich zu einer Doppelanhörung zu Selinexor. Zum einen betrifft das Dossier 863 zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer Therapielinie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und dann das Dossier 864 zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens vier Vortherapien in Kombination mit Dexamethason.

Basis der Anhörung sind die beiden Dossierbewertungen des IQWiGs zum einen vom 22. Dezember des vergangenen Jahres und zum anderen vom 23. Dezember des vergangenen Jahres, zu denen wir Stellungnahmen erhalten haben zum einen vom pharmazeutischen Hersteller, Stemline Therapeutics, und zum anderen von weiteren pharmazeutischen Unternehmern – AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Roche Pharma und Takeda –, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die lästige Pflicht der Anwesenheitskontrolle erfüllen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Stemline Therapeutics sind Herr Dr. Lechner, Herr Professor Dr. Khandanpour, Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Schwenke, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die GMMG Frau Professor Weisel und für die DSMM Herr Professor Dr. Knop anwesend. Herrn Professor Dr. Ludwig für die AkdÄ sehe ich nicht.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Herr Ludwig hat ein Problem mit der EDV. Er arbeitet daran und hofft, dass er noch dazukommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann begrüße ich Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, der sich gerade zu Wort gemeldet hat. Für AbbVie sind Frau Dr. Gärtner und Herr Strangl, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für Roche Frau Dr. Kellershohn und Herr Scherrer, für GlaxoSmithKline Frau Zader und Frau Adad, für Bristol-Myers Squibb Frau Bazarganipour und Herr Ellis, für Janssen-Cilag Frau Keuchel und Frau Heck, für Oncoceptides Herr Dr. Singer und Frau Sager, für Takeda Herr Dr. Granold und Frau Schröpfer und für den vfa Herr Dr. Rasch anwesend. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein.

Dann würde ich dem PU die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach würden wir in die Frage- und-Antwort-Runde einsteigen. Wer beginnt für Stemline? – Herr Lechner, bitte.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich erst mal für die Gelegenheit bedanken, heute in dieser mündlichen Anhörung mit Ihnen über Selinexor in zwei Anwendungsgebieten des Multiplen Myeloms zu sprechen.

Zunächst darf ich meine Kollegen im Team von Stemline vorstellen. Das sind Frau Dr. Kausche – sie ist in der Rolle des Medical Advisor tätig und Expertin für das Design und die Durchführung der klinischen Studien, die Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind – und dann Herr Professor Dr. Khandanpour; er ist praktizierender Hämatonkologe, hat selbst Erfahrung in der Anwendung von Selinexor und hat uns bei medizinischen Fragen während der Dossiererstellung unterstützt. Er ist heute auch der Ansprechpartner bei eventuellen klinischen Fragen um die Anwendung von Selinexor herum. Daneben unterstützt uns Herr Dr. Schwenke für Fragen zum Nutzendossier sowie zu den grundsätzlichen Themenblöcken Auswertung, Methodik und Statistik. Mein Name ist Dr. Franz Lechner. Ich bin der General

Manager für die Region Deutschland, Österreich und Schweiz bei der Stemline und verantwortete unter anderem den Market-Access-Bereich.

Trotz der klinischen Entwicklung von vielen Therapien in den letzten Jahren ist das Multiple Myelom weiterhin unheilbar. Die Erkrankung ist multiklonal und entwickelt daher schnell Escape-Mechanismen, die bisherige Therapieoptionen unwirksam machen. Es kommt zu wiederholten Rezidiven. Bereits in frühen Therapielinien müssen in immer kürzeren Abständen neue Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen angewandt werden, um die Patienten in Remission zu bringen.

Mit Selinexor steht jetzt eine neue Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus in Deutschland zur Verfügung. Selinexor ist vom Wirkprinzip her ein Kernexportinhibitor, also Teil einer Wirkstoffklasse, die bislang im Multiplen Myelom noch nicht verfügbar war. Das Produkt stellt somit eine wertvolle Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom dar.

Selinexor wird oral verabreicht und zeigt zusätzlich zur eigenen Anti-Myelom-Wirkung synergistische Therapieeffekte mit verschiedenen anderen Wirkstoffklassen, zum Beispiel Proteasominhibitoren und Kortikosteroiden. Wir sind überzeugt, dass Selinexor einen innovativen Therapieansatz darstellt und dass die hier zu diskutierenden Selinexor-Kombinationen in den jeweiligen Indikationen einen Zusatznutzen verdienen.

Ich werde nun nacheinander kurz auf die beiden Anwendungsgebiete eingehen, die jeweilige Evidenz darstellen und die Nutzenbewertung aus unserer Sicht betrachten:

Die Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung des Triplets aus Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Patienten nach einer Vortherapie ist die Studie BOSTON. BOSTON wurde in einer Vielzahl von Ländern durchgeführt, von denen einige nicht dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Daher haben wir eine Auswertung in einer Ländergruppe vorgenommen, die eine Übertragung der Daten auf die deutsche Versorgungsrealität ermöglicht; das ist die Subgruppe mit Patienten aus der Europäischen Union, Großbritannien und Nordamerika. Diese Subgruppe haben wir bereits im Dossier dargestellt und in unserer Stellungnahme noch weiter erläutert. Bei der Auswahl der Länder für diese Region haben wir in erster Linie auf die landesspezifischen Zulassungs- und Erstattungssituationen von Therapieregimen abgestellt. Insgesamt zeigt diese Subgruppe die beste Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Vor allem die eingesetzten Folgetherapien wären in Anzahl und Qualität in Deutschland in der Versorgungsrealität so zu erwarten gewesen. Entsprechend detaillierte Auswertungen haben wir auf Nachfrage des IQWiGs im Rahmen der Stellungnahme gerne nachgeliefert.

Im Ergebnis haben wir mit dieser Subgruppe – Europäische Union, Großbritannien und Nordamerika – eine Patientenpopulation, welche für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. In dieser Gruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von Selinexor in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Das Mortalitätsrisiko kann durch Selinexor signifikant um 36 Prozent reduziert werden. Das ist umso bemerkenswerter, weil dieser Therapieeffekt durch das Cross-over von mehr als einem Drittel der Patienten des Vergleichsarms auch noch zum Nachteil von Selinexor in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verzerrt ist. Dieser signifikante Überlebensvorteil für Patienten im deutschen Versorgungskontext bescheinigt Selinexor eine patientenrelevante Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten gegen das Multiple Myelom.

Nun zum zweiten Anwendungsgebiet, die Behandlung mit Selinexor in der Kombination mit Dexamethason nach vier Vortherapien. Hier haben wir Evidenz aus der einarmigen Studie STORM. Bei der in dieser Studie untersuchten Population handelt es sich um ein kleines, heterogenes Kollektiv von Patienten, die verschiedenste Vortherapien erhalten haben,

komplett austherapiert sind und leider für gewöhnlich auch nur noch ein halbes Jahr Lebenszeit haben. Für diese Population gibt es ja weiterhin wenig Evidenz. Anhand der Ergebnisse der STORM-Studie sind wir uns sicher, dass durch Selinexor in der Kombination mit Dexamethason für dieses Patientenkollektiv eine bisher nie gesehene Verlängerung des Überlebens erreicht werden kann. Um diesen Effekt einzuordnen, haben wir zwei indirekte Vergleiche dargestellt, die zeigen, dass das Risiko, zu versterben, durch Selinexor in der Kombination mit Dexamethason um die Hälfte reduziert werden kann.

Zusammenfassend und übergreifend für beide Anwendungsgebiete halte ich fest, dass erstens Selinexor als neue Wirkstoffklasse dringend in der Versorgung der Patienten benötigt wird, um auch der zwingenden Notwendigkeit der patientenindividuellen Behandlung nachzukommen, dass zweitens die klinischen Studien die signifikante und patientenrelevante Steigerung des Gesamtüberlebens durch Selinexor bestätigen und dass drittens aus unserer Sicht folglich ein Zusatznutzen für Selinexor in beiden Indikationen resultiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Lechner, für diese Einführung. – Ich gebe zu Protokoll, dass Herr Professor Ludwig seit 11.07 Uhr zugeschaltet ist. Sie nicken; Sie hören uns.

Ich würde gern eine erste Frage an die klinischen Experten stellen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen den gewählten Komparator in der Studie BOSTON insbesondere hinsichtlich des Einsatzes von Bortezomib kritisiert. Deshalb die Frage: Warum entspricht der Einsatz von Bortezomib und Dexamethason aus Ihrer Sicht nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das in der Studie BOSTON eingeschlossene Patientenkollektiv? Und dann zu einem zweiten Punkt, der ja auch ein bisschen kritisch ist: Wie schätzen Sie zudem die Gabe von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über mehr als acht Zyklen ein? Das war ja auch ein Punkt, der verschiedentlich kritisiert worden ist. Wer möchte oder kann dazu was sagen? – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, alle können was dazu sagen. Ich würde gerne anfangen, weil wir genau diese Frage bei uns kritisch diskutiert haben. Der Punkt ist, dass auch diese Studie 2017 gestartet wurde, das heißt in einem anderen Versorgungskontext, als wir den 2022 und 2023 haben. Das macht die gesamte Bewertung ein bisschen kompliziert.

Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir Bortezomib in der Erstlinientherapie empfehlen, und das in Kombination sowohl mit Lenalidomid als auch mit CD38-Antikörpern plus Dexamethason. Das heißt, wir sind bei einem Quadruplet. Und das macht es aus zwei Gründen schwierig, in der Zweitlinientherapie jetzt eine Empfehlung alleine für Bortezomib zu haben. Der eine Grund ist: In der Gruppe der Proteasom-Inhibitoren selbst würde man bei Refraktärität dieselbe Substanz nicht wiederholen. Der zweite Grund ist: Auch bei Toxizität – das betrifft das Thema der Neurotoxizität – würde man potenziell zu einem anderen Proteasominhibitor, zum Beispiel auf Carfilzomib, wechseln. Und das macht einen Unterschied.

Das heißt aus unserer Sicht: Ja, wir sehen die Unterschiede. Wir sehen auch die Unterschiede im progressionsfreien Überleben. Wir sehen aber auch, dass die Gruppe der Patienten, die sich heute mit dieser Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie vorstellt, sehr klein ist. Das wäre die Gruppe der Patienten, die dann Bortezomib und Dexamethason in einer Kombination kriegen würde. Das ist, glaube ich, der Hauptkritikpunkt.

Wir sehen auch den Vorteil in der Neurotoxizität. Wir haben ja mit Ihnen auch schon intensiv über die Neurotoxizität diskutiert: Die verminderte Neurotoxizität ist ganz kritisch, weil Neurotoxizität so lebensqualitätsbeeinträchtigend ist. Aber bei einem Patienten, der intensiv mit Bortezomib vorbehandelt ist, würden wir eine Behandlung mit gerade dieser Substanz aus den genannten Gründen nicht wiederholen.

Das ist vielleicht die Zusammenfassung dessen, was wir unter uns diskutiert haben und warum für uns diese Vergleichstherapie in der Masse der Patienten problematisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich kann Herrn Wörmann selbstverständlich nur unterstützen, weil ich Teil der Diskussion war.

Ich möchte zu Ihrer zweiten Frage noch etwas ergänzen. Grundsätzlich haben wir gelernt, dass bei Multiplem Myelom die kontinuierliche Therapie bis auf die CAR-T-Zell-Therapie anzustreben ist, um eine optimierte und auch nachhaltige Erkrankungskontrolle zu erreichen. Bortezomib mit Dexamethason ist in den USA als kontinuierliches Regime im Rezidiv zugelassen. Im Grunde ist das sicherlich einerseits eine nachvollziehbare Rationale, sowohl aus klinischer als auch aus wissenschaftlicher Sicht, warum man in dieser Situation eine unbegrenzte Bortezomib-Therapie mit Dexamethason macht und nur toxizitätsadaptiert oder anhand der Progression reagiert.

Was sicherlich zum Zeitpunkt der Studienplanung oder des Studienstartes nicht bekannt war, war, dass es im Head-to-Head-Vergleich von Carfilzomib/Dexamethason vs. Bortezomib/Dexamethason – das haben wir hier ja auch schon gemeinsam diskutiert – nachher einen Gesamtüberlebensvorteil von Carfilzomib/Dexamethason in diesem Einsatz ab dem ersten Rezidiv gab. Wie Herr Wörmann sagte: Das sind Überlegungen, die natürlich einfließen. Gleichzeitig kommt es halt zur Veränderung der Myelom-Population an sich.

Umgekehrt ist es aber so – das hat Herr Professor Wörmann gerade angesprochen –, dass wir in der ersten Therapielinie nun standardmäßig CD38-Antikörper und Lenalidomid einsetzen, in einem Teil der Patienten auch dauerhaft bis zur Progression, und dass wir einen signifikanten Anteil von Patienten generieren, die auf beides refraktär in die zweite Linie kommen. Da sind im Moment die Alternativen, effektivere Regime, natürlich nicht unbegrenzt. Insofern müssen wir da auch aus klinischer Sicht immer sehr aufmerksam hinsehen, dass wir, wenn wir effektive Therapieregime für diese Konstellation haben, diese auch in der Anwendung einsetzen können. – Das also ergänzend noch dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Noch zum Bortezomib: Auch zum Zeitpunkt der Rekrutierung war die Kontrollgruppe fragwürdig. Üblicherweise hätte man, wenn vorher ein Bortezomib-haltiges Schema gelaufen ist, erstmal ein Lenalidomid oder jedenfalls ein IMiD-basiertes Schema angewandt, also umgekehrt vorher Lenalidomid angewandt und dann einen Proteasom-Inhibitor wie Bortezomib oder Carfilzomib. Das ist hier nicht erfolgt. Es war so, dass 70 Prozent der Patienten Bortezomib-vorbehandelt waren und 38 Prozent nur mit einem Immunmodulator vorbehandelt waren, sodass wir uns da eigentlich sehr gewundert haben, warum diese Sequenz gewählt wurde, die eigentlich ein niedrigeres Ansprechen erwarten lässt.

Eine zweite Sache ist, dass 14 Prozent der Patienten im Kontrollarm als Bortezomib-refraktär geführt wurden. Die wurden jetzt trotzdem wieder mit Bortezomib behandelt, was als heikel anzusehen ist. Noch heikler finden wir die Bortezomib-Weiterbehandlung im Rahmen des Switch. 32 Patienten im Kontrollarm, die progredient wurden, wurden weiterbehandelt mit einer Kombination von Selinexor, Bortezomib und Dexamethason. Das heißt, dass Patienten, die unter Bortezomib einen Progress hatten, weiter mit Bortezomib behandelt worden, wovon keine relevante klinische Besserung zu erwarten ist – eigentlich gar keine Besserung zu erwarten ist –, was aber eine deutliche Erhöhung der kumulativen Toxizität mit sich bringt. Das verzerrt nach unserer Meinung die Bewertung des Medikamentes erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn für die AkdÄ. – Bitte schön, Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Zwei kurze Anmerkungen. Erstens: Carfilzomib ist Bortezomib/Dexamethason überlegen; aber Sie haben natürlich auch da eine Selektion der Patientinnen und Patienten. Insbesondere in den älteren Gruppen mit kardiovaskulärer Vorbehandlung ist es natürlich so, dass es von der Proportion her verzerrt ist. Das heißt, dieses

viel zitierte Backbone Bortezomib und Dexamethason hat natürlich nach wie vor seinen Stellenwert.

Zweiter Punkt, der auch in der Realität so gelebt wird: In der Regel sind die Erstlinientherapien mit Bortezomib zeitlich befristete, wenige Zyklen, insbesondere bei den Patientinnen und Patienten mit Stammzelltransplantation, sodass für die auf jeden Fall ihre Exposition sinnvoll sein kann, sinnvoll ist und so gelebt wird. Das trifft natürlich explizit nicht auf die refraktäre Gruppe zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Herr Professor Khandanpour für den pharmazeutischen Unternehmer.

Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Ich will nur ganz kurz etwas zu dem hinzufügen, was Frau Professor Weisel schon gesagt hat: Die Planung war ja 2017 gewesen. Der Start war vorher, 2015. Da war das Repertoire an Medikamenten noch sehr deutlich begrenzt. Aber was auch Frau Professor Weisel und Herr Professor Knop gesagt haben: Die Therapielandschaft beim Myelom ist unglaublich heterogen. Zum Beispiel bekommen momentan viele Patienten, die nicht hochdosistherapiefähig sind, in der ersten Linie eine Kombination aus Daratumumab, Revlimid und Dexamethason, sodass sie Velcade gar nicht ausgesetzt werden.

Das andere, was man noch dazusagen muss, ist Folgendes: Die Patienten sind sehr heterogen, so wie das auch die Krankheit ist, und haben unterschiedliche Wünsche dahin gehend, ob sie eine ausführliche, intravenöse Therapie haben möchten oder möglichst wenig die Ambulanz oder Praxis aufsuchen möchten. Da ist Selinexor eine weitere Möglichkeit, die Therapie an den Patienten anzupassen, wenn er jetzt keine intensive Therapie wünscht, aus welchen Gründen auch immer, etwa beruflicher Einsatz oder private Gründe.

Das Dritte, das ich nur aus meinem eigenen Alltag einbringen möchte, ist, dass Selinexor/Velcade ja nicht nur für die Zweitlinie, sondern auch für später zugelassen ist. Leider hat das Myelom, wie Dr. Lechner schon sagte, eine hohe klonale Evolutionsfähigkeit, sodass es dann schnell die verschiedenen Therapielinien – in Anführungszeichen – „aufbraucht“. Selinexor/Velcade ist sicherlich für alle Patienten, die schon zwei oder drei Linien hinter sich haben, bei uns im Tumorboard eine mögliche Option, wenn sie jetzt für CAR-T-Zell-Therapien aus verschiedenen Gründen nicht infrage kommen. Da ist das eine Option, die für den Patienten ambulant sehr, sehr gut führbar ist, ohne ihn in seinem alltäglichen Leben einzuschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt Herr Blindzellner, GKV-SV.

Herr Blindzellner: Ich hätte gleich eine Anschlussfrage vor allem zu dem, was Herr Wörmann ausgeführt hat, und zwar gerichtet an den pharmazeutischen Unternehmer, um mich diesem kontraintuitiven Ergebnis, was die peripheren Neuropathien angeht, anzunähern. In der Studie BOSTON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer nicht fachinformationskonformen Bortezomib-Therapie-Dauer – also mit einer Therapie über die acht Zyklen hinaus; das wurde ja schon diskutiert – im Vergleichsarm deutlich höher als im Interventionsarm, nämlich bei 65 vs. 39 Prozent. Das gibt der pharmazeutische Unternehmer ja selbst in seiner Stellungnahme an. Außerdem war eine Bortezomib-Therapie entgegen der S3-Leitlinie auch nach weniger als zwölf Monaten nach der letzten Bortezomib-haltigen Therapie erlaubt, und periphere Neuropathien waren meines Wissens kein Ausschlusskriterium, soweit sie in der Vergangenheit nicht den Grad 3 erreicht haben. All das sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neuropathie in der Studie.

Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre, ob Sie bitte angeben könnten, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Studie eine periphere Neuropathie erlitten haben, in einer dieser drei Gruppen war, also entweder eine über acht Zyklen hinausreichende Therapie mit Bortezomib in der Studie erhalten hat, in der Vergangenheit ein Bortezomib-freies Intervall von weniger als zwölf Monaten hatte oder eine periphere

Neuropathie in Grad 1 oder 2 aufgrund von vorheriger Thalidomid- oder Bortezomib-haltiger Therapie bereits erlitten hatte. Das werden Sie wahrscheinlich nicht sofort beantworten können; aber es wäre nett, wenn Sie das nachreichen könnten. Das wäre sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir probieren es mal. Wer kann antworten? – Keiner. Herr Schwenke, Sie grinsen. Sie können es beantworten?

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Nicht direkt und sofort. Herr Blindzellner hat es schon gesagt: Wir müssen es natürlich noch mal nachschauen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): – wie viele Patienten das wirklich sind. Ich glaube, als Methodiker muss ich bei dem Punkt zu über acht Zyklen aber reingrätschen. Das eine ist ja, dass vorgesehen und empfohlen ist, dass bis zu acht Zyklen gegeben werden. Es ist aber nicht verboten, auch mehr zu geben.

Was wir in den Studiendaten sehen, ist, dass die Patienten in allen Regionen mehr als acht Zyklen bekommen konnten und zum Teil eben auch bekommen haben. Was Herr Blindzellner schon richtig sagte, ist, dass wir in der Stellungnahme gesagt haben: Über acht Zyklen haben in der Kontrollgruppe 65 Prozent bekommen, in der Verumgruppe knapp 35 Prozent. Allerdings sind es, wenn man das Cross-over abzieht, dort auch nur knapp 35 Prozent der Patienten, die mehr als acht Zyklen bekommen haben. Das heißt, dieses Mehr an Patienten, die in der Kontrollgruppe über die acht Zyklen hinausgehen, bezieht sich in der Tat hauptsächlich auf das Cross-over.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Daten kommen dann also noch. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Mich interessiert der Stellenwert in der Versorgung. Es gibt inzwischen ja viele Optionen beim Multiplen Myelom, und hier haben wir obendrein ja auch die Zulassung für verschiedene Linien. Wo im Therapiealgorithmus ordnen Sie diese neue Substanz ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Lechner.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Wir sehen im Moment und wahrscheinlich auch in der Zukunft den Einsatz besonders in den späten Therapielinien. Wie das vorher auch schon anklang, sind dort ja gerade neue Therapieansätze notwendig, und dort ist der Medical Need am größten. In frühen Linien werden ja bereits viele Wirkmechanismen eingesetzt und sind dann erschöpft. Deswegen sehen wir den hauptsächlich Einsatz zum späteren Zeitpunkt. Das hat natürlich auch mit der Tumorbilogie zu tun: Wenn man hier eine neue Therapiemöglichkeit hat durch einen neuen Wirkmechanismus, ist das sehr gewünscht. Und gerade in diesen späten Therapielinien – das zeigt die STORM-Studie – zeigt sich eine bisher nie gesehene Verlängerung des Überlebens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Khandanpour.

Herr Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Der Einsatz des Selinexor ist, glaube ich, wie schon Dr. Lechner sagte, einerseits in den späten Linien angebracht. Aber ich möchte andererseits darauf hinweisen, dass das immer sehr stark individuell vom Patienten abhängt, davon, was er für Wünsche, Vorstellungen und Anforderungen an die Kolleginnen und Kollegen hat.

Wir sind ja – auch Frau Professor Weisel und Herrn Professor Knop – an großen Zentren tätig und haben sicherlich einen Bias in der Patientengruppe, die uns aufsucht. Das Myelom ist aber eine Erkrankung vor allem von älteren Patientinnen und Patienten, die aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nicht immer alle Therapieoptionen und neue Therapien ausnutzen können, sodass Selinexor sicherlich in den späten Linien, aber auch in den frühen Linien, ab der zweiten Linie, eine Möglichkeit darstellt, individuell auf den Patienten einzugehen, sodass ich die Einsatzmöglichkeit sehr individuell für alle Patienten ab der zweiten Linie sehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich glaube, es ist wirklich eine extrem komplexe Frage, die Sie dort stellen. Wir lernen beim Myelom, das am Anfang sozusagen die Strategie „all in“ und eine ganz breite Targetierung der Erkrankung extrem wichtig ist. Da schaffen wir dann aber auch früher, als wir es früher gewohnt waren, refraktäre Situationen, auch wenn die Patienten insgesamt eine deutlich verbesserte Überlebensprognose haben. Und gleichzeitig haben wir eine neue Frage generiert. Wir stellen uns dann die Frage: Wann kann der Patient optimalerweise in der Myelomtherapie eine zelluläre Therapie, eine CAR-T-Zell-Therapie, oder einen bispezifischen Antikörper bekommen? Dann kommt das in die Gesamtgemengelage hinein. Man fragt: Was ist für den Patienten dann noch optimal?

Dann gibt es natürlich auch immer wieder infrastrukturelle Limitationen – das haben wir zuletzt in der Pandemie erlebt –, unter denen einfach zu applizierende Therapieregime auch einen großen Wert haben. Gleichzeitig begrüßen wir angesichts der Refraktäritäten immer wieder sehr gerne Medikamente, die mit ganz anderen Wirkmechanismen arbeiten. Das haben wir jetzt hier auch.

Komplex wird das Ganze dadurch, dass die Zulassung von Selinexor in den hinteren Therapielinien erfolgt ist in einer Kombination mit Dexamethason und einer Dosierung von zweimal wöchentlich, die mit dem jetzigen Wissensstand – hinterher ist man immer klüger – aus rein klinischer Sicht vielleicht nicht hundertprozentig optimal ist. Gleichzeitig haben wir gelernt, dass in Dreifachkombinationen aus dem Bortezomib-Dexamethason und einer anderen Dosis, wie sie zum Beispiel in der BOSTON-Studie eingesetzt wurden, und einer einmal wöchentlichen Gabe eine deutlich bessere Verträglichkeit erreicht werden kann. Das ist eine Situation, die man aber umgekehrt sehr gerne am Ende haben möchte.

Was will ich sagen? Ich glaube, wir werden noch sehr viel darüber lernen müssen, in welcher Kombination und welcher Dosis sich die Substanz optimalerweise für den individuellen Patienten einsetzen lässt. Das ist noch im Fluss. Im Moment müssen wir mit dem umgehen, was wir haben. Und da würde man diesen Mechanismus, der hier wirkt, durchaus als eine Bereicherung ansehen – mit allen Limitationen, die ich gerade versucht habe aufzuzeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Lechner, noch ergänzend dazu?

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Nur ganz kurz: Das Label, das sich aus der BOSTON-Therapie ergibt – nach zwei Vortherapien –, schließt ja den Einsatz der niedrigeren Dosis in einer Dreifachkombination auch in späteren Therapielinien nicht aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ganz kurze Anmerkung: Natürlich haben wir die extrem potenten T-Zell-aktivierenden Therapien und schauen alle mit großer Begeisterung darauf. Aber wenn es um die wirkliche Verfügbarkeit, auch um die Akuität der Verfügbarkeit geht, sind wir da natürlich maximal eingeschränkt. Ein bispezifischer Antikörper ist nicht auf dem Markt, die CAR-T-Zell-Therapien sind logistisch eingeschränkt. Und da ist eine Substanz, die quasi aus der Apotheke abgeholt und dann direkt beim Patienten zum Einsatz gebracht werden kann, natürlich eine Bereicherung des therapeutischen Arsenal. – Das bei allen Diskussionspunkten, bei denen ich zustimme, vielleicht auch kurz in den Vordergrund gerückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Dr. Khandanpour. Sie haben ja betont, dass es eine sehr individuelle Entscheidung ist, ob man die Substanz jetzt auch schon früher einsetzt. Welche Patienten wären denn das, bei denen sie das in der früheren Therapielinie einsetzen würden? Wie sind die charakterisiert?

Herr Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Es wären vor allem ältere Patienten. Wir würden versuchen, sie, zumindest sofern es deren Zustand zulässt, in der ersten Linie mit

einer Kombination aus Daratumumab, Revlimid und Dexamethason zu betreuen, wenn sie nicht hochdosisfähig sind. Und dann kommt es wirklich darauf an. Dann haben die Patienten diese Therapie ja wahrscheinlich schon fünf, sechs Jahre bekommen, weil sie ja wirklich ein sehr gutes Ansprechen hat. Wenn sie dann schon über 80, 82 oder 83 sind und sagen, sie möchten nicht mehr so häufig in die Ambulanz kommen, dann würden sie auf jeden Fall Velcade bekommen, weil sie die Substanz noch nicht bekommen haben.

Und wenn sie sagen, sie möchten eine rein orale und keine intravenöse Therapie haben, dann wäre sicherlich Selinexor/Velcade bei einem stabilen Patienten eine sehr gute Möglichkeit, mit der er quasi seinem Alltag nachgehen kann, ohne allzu häufig in die Ambulanz kommen zu müssen. Das ist wirklich vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Wenn das ein Patient ist, der, sagen wir mal, im Pflegeheim ist und dessen Transport schwierig ist, ist das eine gute Möglichkeit.

Aber zum Zweiten wäre das auch für Patienten, die fitter sind und explizit den Wunsch haben, möglichst wenig die Ambulanz oder Praxis aufzusuchen, eine weitere Möglichkeit, die man anbieten kann, weil sie, wie gesagt, Velcade noch gar nicht bekommen haben, wenn sie jetzt mit Daratumumab, Revlimid und Dexamethason behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, AkdÄ.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Noch eine Frage an den PU zu den intensiv, also mindestens vierfach vorbehandelten Patienten. Ist eine randomisierte Studie zum Vergleich von Selinexor gegen eine Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Zustandes geplant oder aufgelegt?

Die jetzt vorliegende Studie, die MAMMOTH-Studie, ist ja schwer zu interpretieren. Es ist da ein nicht-adjustierter Vergleich erfolgt. Und die Autoren schreiben auch, dass in der Kontrollgruppe eine längere Zeit von der Diagnosestellung bis zum dann vorliegenden Progress verging, sodass da auch schon eine Imbalance zwischen der Selinexor-Gruppe und der Kontrollgruppe besteht. Das macht es dann ja extrem schwer, aus dieser Studie Konsequenzen für den Versorgungsalltag zu ziehen. – Also: Ist eine solche randomisierte Studie geplant, und, wenn ja, wann wird es sie geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Kausche, bitte.

Frau Dr. Kausche (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Herr Dr. Spehn, für die Frage. Die kann ich damit beantworten, dass eine vergleichende Studie momentan nicht in der Planung ist.

Es gibt mehrere Studien, die ja auch schon im Dossier genannt wurden, neben der STORM-Studie auch die Studie XPORT-MM-028, die auch einarmig war, die noch weiterläuft und in der einfach verschiedene Arme in dieser Indikation noch mal untersucht werden. Des Weiteren gibt es eine Studie aus China, die MARCH-Studie, die auch massiv vorbehandelte Patienten – teilweise hatten diese Patienten zuvor sogar schon eine CAR-T-Zell-Therapie in einem erheblichen Umfang – einschließt. In dieser massiv vorbehandelten Patientengruppe – das muss man einfach sagen – gibt es häufig einen so raschen Progress, dass dieser häufig schon während der Randomisierung auftritt. Das ist also eine wirklich schwer zu behandelnde und schwer zu fassende Patientengruppe. Deswegen dieser einarmige Studienverlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Herrn Blindzellner. Bitte schön.

Herr Blindzellner: Es geht um den Endpunkt Gesamtüberleben und dort insbesondere die Effektmodifikationen, die sich hier ja in multiplen Subgruppen gezeigt haben. Das IQWiG hat in seinem Bericht dazu ja ausgeführt, dass es in Bezug auf die Subgruppe Alter mit dem Cut

bei 65 Jahren im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Effektmodifikation gibt. Jüngere Patienten haben einen statistisch signifikanten Nachteil unter der Selinexor-Kombination, ältere Patienten einen Vorteil im Gesamtüberleben. Der PU reklamiert auf der anderen Seite ja eine Analyse in nach Regionen post hoc definierten Subgruppen und wählt dort eine Gruppe, die aus seiner Sicht den deutschen Versorgungskontext besonders repräsentiert. Er ist aber nicht auf die präspezifizierte regionale Subgruppe „Region 2“ eingegangen, die ebenfalls Länder mit, ich sage mal, eher westlichen oder guten Versorgungsstandards repräsentiert.

Meine Frage richtet sich aber eher an die Kliniker. Zunächst einmal: Haben Sie aus klinischer Sicht irgendwelche Erklärungen für diese Effektmodifikationen? Insbesondere eine Effektmodifikation nach Region würde ja implizieren, dass, ich sage mal, die Nebenwirkungen von Selinexor so detrimental wären, dass sie nur in einem besonders gut ausgestatteten Versorgungskontext zu handhaben wären und sich dann Vorteile einstellen würden. Das wäre das Einzige, was mir so spontan als klinische Rationale für so eine Effektmodifikation einfallen würde. Zum Zweiten ist ja auch für das Alter der Effekt eher unerwartet, dass Jüngere nicht und Ältere besonders von einer nebenwirkungsreichen Therapie profitieren. Deswegen ist meine Frage an Sie als Kliniker erst mal, wie Sie diese Effektmodifikation einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange vorne an, bei der Effektmodifikation ab 65 Jahren. Der Punkt ist: Ganz grundsätzlich haben wir immer ein Problem mit dieser Jahresfestlegung, weil es für uns problematisch ist, einen 64-jährigen Patienten anders als einen 66-jährigen zu behandeln. Die kritische Rationale dahinter könnte sein, dass die jüngeren Patienten eher der autologen Stammzelltransplantation zugeführt worden sind. Da gibt es sicher Regionen, wo 65 die Altersgrenze ist; in Deutschland haben wir sie bei 70 Jahren festgelegt, gehen bei sehr gutem Allgemeinzustand ja aber auch darüber hinaus, wenn wir merken, dass Patienten davon profitieren können. Das heißt, die erste Antwort ist: Eine Rationale auszumachen, warum es gerade bei diesem Präparat anders ist als bei anderen, ist schwierig. Deswegen wäre das Wort, das wir schon früher mal gebraucht haben – „Hypothesen generieren“ – richtig, aber wir finden es nicht gut belegt.

Zum zweiten Punkt, den Sie angesprochen haben, was die Regionen angeht: Da finde ich es persönlich schwierig, post hoc zu analysieren, warum das so ist. Auch das ist, finde ich, Hypothesen generieren. Natürlich ist es möglicherweise so, dass in unserem Versorgungskontext – jetzt, heute – die Gesamtprognose der Patienten besser ist. Wir denken auch, dass die Überlebenszeit heute besser ist als im Studienmedian, weil wir so viele andere Therapien zur Verfügung haben, die potenziell lebenszeitverlängernd sind.

Ich hätte mich nicht getraut, mich auf diese Subgruppenanalysen so zu stützen, dass ich daraus wirklich ein Ergebnis formulieren würde – wenn ich das vorsichtig formulieren darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich kann mich dem nur anschließen. Ich habe mir das auch angeschaut. Herr Blindzellner, wenn ich Ihnen das spontan beantworten müsste, würde ich sagen: Mir als behandelndem Arzt ist das zu artifiziell. Man wird fast gezwungen, etwas hineinzudeuteln, gegen das man sich aus der klinischen Erfahrung sträubt. In Bezug auf das, was Sie zu den Altersgruppen gesagt haben, ging es mir ehrlicherweise wie Ihnen. Wenn ich das so ganz spontan sagen darf: Ich glaube, das hat man hier in der Analyse überstresst. So etwas will man natürlich immer gerne, und ich finde es auch sehr ehrenwert, dass man es immer wieder versucht; aber ich glaube, hier hat es nicht geklappt. Wir müssen das als Ganzes sehen, sonst gehen wir, glaube ich, sehr in den artifiziellen Bereich hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Dr. Spehn bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Auch wir fanden den Unterschied zwischen den Altersgruppen schwer verständlich. Ich erinnere, dass in Modul 4 – ich habe die Stelle jetzt nicht – darauf

hingewiesen wurde, dass vor allen Dingen in den asiatischen und osteuropäischen Ländern mehr junge Patienten waren. Der PU hatte in Modul 4 diskutiert, ob das vielleicht einen Einfluss gehabt haben könnte.

Was anderes zu den Regionen: Da ist für uns unverständlich, warum nicht die präspezifizierten Ländersubgruppen nach vorne gestellt wurden, in denen sich keine signifikanten Unterschiede zeigten, sondern stattdessen eben eine komplett neue Gruppeneinteilung geschaffen wurde, in der dann ein Überlebensvorteil herauskam. Es wurde gesagt, dass diese neue Gruppe dem westeuropäischen oder dem deutschen Versorgungsstandard am besten entspricht. Das ist hochfragwürdig; wir finden eigentlich, das ist auch falsch. In der neu zusammengestellten Gruppe sind unter anderem viele osteuropäische Länder – Bulgarien, Griechenland, Polen, Rumänien, Tschechische Republik und Ungarn –, von denen wir wissen, dass da gerade die Nachbehandlung nicht so gut verfügbar ist wie in den westeuropäischen Ländern. Und die Qualität der Nachbehandlung entscheidet letztlich ja mit über die Überlebenszeit. Wenn in Staaten die Nachbehandlung aus ökonomischen Gründen eben nicht mit diesen sehr teuren Antikörpertherapien möglich ist, dann führt das dort auch zu schlechteren Ergebnissen oder eben zu einem relativen Vorteil für andere Medikamente. Auch in den USA ist es – das muss man dazu sagen – nicht so selbstverständlich wie hier, dass die teuren Antikörpertherapien von den Versicherungen übernommen werden. Also: Die post hoc gebildete Gruppe und der Vergleich sind für uns nicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt habe ich noch eine Nachfrage dazu von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Den Punkt zu den Regionen hat Herr Dr. Spehn ja jetzt ausführlich dargestellt. Dazu, warum er trotz alledem die post hoc gebildete Gruppe für besser geeignet hält, kann der PU vielleicht noch was sagen. Aber eigentlich war das umfassend.

Ich wollte einfach zur Klarstellung ganz kurz zu dieser Effektmodifikation nach dem Alter nachhaken. Dazu wurde jetzt viel gesagt. Eigentlich haben alle die Überraschung geäußert, die auch bei uns da war. Es ist ja eine relativ große Population; es sind in einem Arm ungefähr 240, im anderen ungefähr 160 Patienten. Es handelt sich also nicht um eine Subgruppen-Effektmodifikation, die sich aufgrund von kleinen Fallzahlen zufällig ergibt. Und es ist wirklich eine richtige Effekturnkehr, eine Umkehr der Effektrichtung; es gibt einen signifikanten Vorteil bei den Älteren und einen signifikanten Nachteil bei den Jüngeren. Jetzt habe ich mitgenommen – bitte bestätigen Sie das noch mal –, dass das Ihrer klinischen Erfahrung in keiner Art und Weise entspricht. Ich weiß nicht, wie viel klinische Erfahrung Sie da im Speziellen mit Selinexor haben.

Und dann wurden ja noch ein paar andere Punkte angesprochen. Die AkdÄ hat gesagt, dass in Asien unter Umständen mehr Junge behandelt wurden. Herr Wörmann hat die Rate der CAR-T-Zell-Therapie-Verfügbarkeit, die ja zu einer gewissen Selektion führen könnte, genannt. Also: Welche Patienten sind hier ältere und welche sind jüngere? Sind vielleicht die Jüngeren aus irgendeinem Grund die mit dem ganz hohen Risiko? Da ist meine Frage an den PU einfach noch mal, ob Sie dazu was sagen können und ob Sie sich mal angeguckt haben, ob sich die Charakteristika der Älteren und der Jüngeren in irgendeiner Art und Weise systematisch unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Schwenke, beide für den PU, bitte schön.

Frau Dr. Kausche (Stemline Therapeutics): Vielen Dank für die Frage zur Effektmodifikation und zur Bildung der Subgruppe. Zur Bildung der Subgruppe möchte ich noch anfügen: Wir haben zum einen auch den europäischen, also den EMA-zugelassenen Versorgungskontext angeschaut. In der Stellungnahme wurden die Daten auch nachgereicht. Das ist natürlich eine geringere Patientenzahl; es sind nur 99 Patienten in dieser Subgruppe. Und auch da gibt es eine entsprechende Hazard Ratio von 0,63 und einen p-Wert von 0,042, die dem entsprechen,

was wir dann für diese etwas größere Gruppe mit dem Versorgungskontext EU/Großbritannien/Nordamerika mit insgesamt 117 Patienten haben, sodass wir sagen, dass diese Subgruppenbildung durchaus eine sinnvolle war und insbesondere auch die Folgetherapien in diesem Versorgungskontext durchaus ähnlich waren. – Herr Schwenke?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Schwenke ist der Nächste.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Vielleicht noch mal methodisch zu der Sache des Alters. Bei der Effektmodifikation in diesen Altersgruppen haben wir viele Faktoren, die da hineinspielen. Das eine ist – Herr Spehn hat es schon angesprochen –: In der EU, in Großbritannien und in Nordamerika war ungefähr ein Drittel jünger als 65 Jahre; im „Rest of World“ waren das aber 54 Prozent, das heißt deutlich mehr. Zweiter Faktor ist: Wir haben in den Jüngeren deutlich mehr Cross-over als in den Älteren. Das spielt mit hinein. Das Nächste ist: Wir haben im „Rest of World“, also im Rest der Welt, weniger Nachtherapien, also Nachfolgetherapien, was zur Folge hat, dass in der Kontrollgruppe mit dem Cross-over eine Nachfolgetherapie passiert, das heißt die Patienten mit Selinexor weiterbehandelt werden können, während Sie in der Verumgruppe, in der die Patienten Selinexor schon bekommen haben, eben wenige Folgetherapiepatienten haben. Dieser Mix aus verschiedenen Faktoren kann zur Folge haben, dass diese Effekturnkehr passiert.

Umso wichtiger ist es, sich anzuschauen: Wie sehen die Patienten gemäß dem deutschen Versorgungskontext aus? Was passiert mit ihnen? Und wir haben auch in der Gruppe EU/Großbritannien/Nordamerika immer noch knapp 40 Prozent an Patienten, die ein Cross-over hatten. In der Verumgruppe haben die Patienten eine effektive Therapie gehabt, aber auch die Kontrollpatienten haben nach dem Cross-over effektive Therapien gehabt, sodass wir hier letztendlich einen besseren Vergleich haben. Insgesamt haben wir so eben diesen Mix aus verschiedenen Confoundern, die dazu führen können, dass das Gesamtüberleben gerade für die Jüngeren seltsam und auch für uns nicht erklärbar aussieht. Das ist eben eine mögliche Konsequenz. Aber wir bräuchten wahrscheinlich eine Studie mit 10.000 Patienten, um dann wirklich die Details herauszuarbeiten

Sicher ist aber, dass wir aus der Analyse dieser Subgruppe EU/Großbritannien/Nordamerika schon extrahieren können, dass die Patienten dem deutschen Versorgungskontext entsprechen, was die Altersstruktur angeht, was zum Beispiel auch die vorherige Stammzelltransplantation angeht, und dass auch diese Zahlen mit dem deutschen Versorgungskontext übereinstimmen, das heißt vergleichbar sind. Deswegen gehen wir davon aus, dass diese Gruppe wirklich dem deutschen Versorgungskontext zum Zeitpunkt der Studiendurchführung entspricht.

Wir haben heute auch schon darüber gesprochen, wie das denn mit der Kontrollgruppe ist. Die Patienten sind in die Studie eingeschlossen worden. Sie haben entsprechend Bortezomib und Dexamethason bekommen. Das heißt, wir gehen auch davon aus, dass sie es dann bekommen konnten, dass also kein medizinischer Grund dagegensprach; sonst wären die Patienten ja gar nicht in die Studie eingeschlossen worden. Am Ende ist die spannende Frage, glaube ich: Wie groß ist der Anteil der Patienten, die jetzt letztendlich im deutschen Versorgungskontext mit dieser Therapie behandelt werden können? Darüber haben wir ja auch schon gesprochen. Aber ich glaube, wichtig ist auch: Wenn man sich die Patienten anschaut, die übertragbar sind, sehen wir den signifikanten Vorteil im OS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Diese OS-Themen treiben ja uns alle um. Ich glaube, dass es an einigen Stellen sehr spekulativ ist, auch was jetzt die Interpretation dieser Altersgruppen, Subgruppen betrifft. Ich würde einigen Aussagen, die gemacht wurden, auch explizit widersprechen, beispielsweise der, dass wir hier eine Richtung der Verzerrung bei den Treatment Switchern einschätzen können. Wir haben in beiden Altersgruppen einen hohen Anteil an Treatment Switchern, und

wir haben jetzt auch in der Stellungnahme gesehen, dass diese Wechsel sehr früh passiert sind, sodass das tatsächlich auch sehr schwierig einzuschätzen ist. Es lässt sich aus den nachgereichten Analysen erkennen, dass dieser Behandlungswechsel im Median schon nach sechs bis acht Monaten erfolgt ist. Ich glaube auch, dass wir bei der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht dem Fehlschluss hinterherlaufen sollten, das könnten wir durch irgendwelche regionalen Analysen lösen. Vielmehr haben wir ja, glaube ich, anfangs schon sehr umfangreich diskutiert, dass sich einfach auch die Versorgungslandschaft verändert hat, also die Patienten heute andere sind.

Ich hätte noch eine konkrete Nachfrage zum Thema Folgetherapien an den PU. Weil Sie ja auch geschrieben haben, das hätten Sie so umfangreich nachgereicht: Die Analysen sind für uns eigentlich wenig hilfreich, einfach weil sie nicht nach Studienarmen getrennt sind. Könnten Sie vielleicht etwas dazu sagen, warum Sie die nicht nach Studienarmen getrennt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom PU kann dazu etwas sagen? – Bitte, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Wir haben auch die Analysen getrennt nach Behandlungsgruppe. Ich dachte auch, wir hätten sie eingereicht. Aber wir können sicherlich noch nachliefern, welche Patienten was bekommen haben, wenn das gewünscht ist. Frau Nink, Sie meinen jetzt, für die gesamte Studiengruppe, richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Na ja, wir wollen es vor allen Dingen getrennt nach Studienarmen. Denn wenn wir einschätzen wollen, wie die Folgebehandlungen in den einzelnen Armen waren, brauchen wir es natürlich getrennt. Was wir nicht brauchen, sind Analysen getrennt nach Regionen.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Ja. Ist notiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet. War das etwas zu der Frage von Frau Nink, oder war das was anderes?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inhaltlich gehört das dazu. Es geht noch mal um die Altersgruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine ganz kurze Ergänzung unsererseits, warum wir mit dem Alter ein bisschen vorsichtig sind: Es gibt ja andere Indikationen für Selinexor, unter anderem bei der CLL und auch beim DLBCL. Es gibt eine DLBCL-Studie, die SADAL-Studie, in der ein Unterschied zugunsten der jüngeren Patienten rauskommt; die jüngeren Patienten haben eine längere Überlebenszeit. Das macht uns ein bisschen kritisch. Deswegen vorhin unsere ausführlichen Ausführungen, warum wir im Hinblick auf eine Überinterpretation dieser Altersgrenze so vorsichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann, für diesen Hinweis. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage betrifft tatsächlich genau das, was Frau Nink angesprochen hat, und zwar die nachgereichten Angaben zu den antineoplastischen Folgetherapien. Diese wurden jetzt nur für die post hoc definierte Subgruppe eingereicht. Wir wollten fragen, ob das auch für die Gesamtpopulation und dann eben auch getrennt nach Armen nachgereicht werden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, Sie bemühen sich?

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Genau. Habe ich so notiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Sie hatten eben noch etwas zum Thema der Altersgruppen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Uns geht es vor allen Dingen – da habe ich aufgehört – um die Veröffentlichung der Folgetherapien; das hat uns auch gefehlt. Der Punkt ist damit schon besprochen und erledigt.

Das andere ist, dass beim Thema Alter angesprochen wurde, dass möglicherweise das Cross-over mit hineinspielt, das in den Altersstufen unterschiedlich ist. Das Cross-over müssen wir dabei als negativen Prognosefaktor bewerten, weil eine Weiterbehandlung mit Bortezomib im Progress dem Patienten eher schadet als nutzt. Die Lösung für die Frage nach den Unterschieden in den Altersgruppen haben wir aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Blindzellner mit einem neuen Themenkomplex und dann noch mal Frau Nink. Und dann müssten wir langsam auch mal die Kurve kriegen.

Herr Blindzellner: Ich habe noch zwei ganz kurze Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Es gab ja unter Selinexor statistisch signifikant mehr schwerwiegende und mehr schwere Nebenwirkungen und auch deutliche absolute Unterschiede. Eines der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Katarakte, auch schwere Katarakte. Da würde mich interessieren – das ist möglicherweise auch was zum Nachreichen –, welcher Anteil der Katarakte sich nach Absetzen von Selinexor zurückgebildet hat und welcher Anteil im Studienverlauf nicht vollständig reversibel war. – Das ist die eine Frage.

Dann hätte ich vielleicht noch eine Frage zur fünften Therapielinie, die wir heute ja noch nicht so richtig diskutieren. Herr Lechner hatte in seinem Eingangsstatement zu Beginn gesagt, dass Selinexor dringend in der Versorgung benötigt wird. Die Zulassung für die fünfte Linie liegt ja jetzt schon seit knapp zwei Jahren vor. Da würde mich interessieren, weshalb das Selinexor erst vor Kurzem in Deutschland in den Verkehr gebracht wurde und ob Sie als PU da nicht einen Widerspruch zu Ihrem Eingangsstatement sehen. – Das wäre es auch schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte zu den Zahlen ausführen? Herr Lechner, zum letzten Punkt?

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank für die Frage. Es ist so, dass wir eine Lizenz von Karyopharm übernommen haben. Karyopharm vermarktet das Produkt weiter in den USA und in anderen Ländern. In Europa und auch in anderen Ländern wurde das von Stemline übernommen. Wir haben diese Verträge aber erst zu einem sehr späten Zeitpunkt geschlossen und uns dann sofort damit beschäftigt, das Produkt auch auf den Markt zu bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Khandanpour zum ersten Teil.

Herr Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Man muss zwei Punkte beachten. Wenn man eine Dreifachkombination hat, ist die die Zahl der Nebenwirkungen, vor allem der hämatologischen, natürlich höher, als wenn man eine Zweifachkombination hat. Insofern ist das ein absolut richtiger Punkt, aber nicht ganz überraschend.

Die meisten hämatologischen Toxizitäten, die auftauchen – mit Thrombopenien mit unter 50.000 Thrombozyten pro μl –, sind im klinischen Alltag aber sehr gut beherrschbar. Sie sind zwar als AE aufgeführt, schränken die Patientenqualität aber nicht ein. Im Zusammenhang mit der Übelkeit, die initial aufgetreten ist, gibt es mittlerweile von Stemline ein sehr gutes Programm, bei dem die Kolleginnen und Kollegen über die Nebenwirkung der Übelkeit aufgeklärt werden. Und zumindest in meinem klinischen Alltag habe ich schwerwiegende Übelkeiten gar nicht mehr beobachtet, wenn deren Empfehlungen gefolgt wurde.

Jetzt zum Katarakt. Das ist, glaube ich, ein bisschen schwierig. Das Katarakt ist sicherlich eine Nebenwirkung der Steroidtherapie insgesamt, die die Patienten bekommen und die sie auch in vorangegangenen Therapien bekommen haben. Das tritt bei vielen Patientinnen und Patienten auf, die ich selbst im klinischen Alltag beobachte. Das sind ja prinzipiell Umbauvorgänge in der Linse, die vielleicht durch Selinexor ausgelöst werden, aber sicherlich

im stärkeren Maße durch Dexamethason. Da ist es, glaube ich, immer schwierig, zu sehen, wie viel Dexamethason-Exposition sie in den vorangegangenen Linien gehabt haben und wie sehr das zur Entstehung des Katarakts beiträgt. Das ist wahrscheinlich nicht nur Selinexor-bedingt, sondern allgemein durch die Steroidgabe bedingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner, Frage beantwortet?

Herr Blindzellner: Vielen Dank, dass ich noch mal die Möglichkeit habe. Die relativen Risiken sprechen eine relativ deutliche Sprache: 11,3 Prozent im Selinexor-Arm und 2 Prozent im Bortezomib-Arm, relatives Risiko von 5,75. Dexamethason bekommen sie alle, also in beiden Armen, und haben sie wahrscheinlich auch in der Vergangenheit in ähnlichem Umfang bekommen. Insofern spricht das meines Erachtens schon für einen kausalen Effekt von Selinexor. Das hat auch die EMA in ihrem Bewertungsbericht so gesehen.

Wenn Sie es jetzt nicht sagen können, ist das ja kein Problem. Mir wäre es aber trotzdem sehr lieb, wenn Sie noch nachreichen könnten, welcher Anteil davon vollständig reversibel war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, ein neuer Komplex und damit zugleich die letzte Frage.

Frau Nink: Ich hätte noch eine Frage zu den Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte. Wir hatten hier ja die Situation – also jetzt mal ungeachtet der Frage, dass wir für die EORTC in dem Verfahren Auswertungen zu einer Responderschwelle von zehn Punkten benötigen –, dass die patientenberichteten Endpunkte jeweils zu Beginn eines Zyklus erhoben wurden. Das ist auch erst mal sachgerecht, weil man ja vermeiden will, dass die zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Zyklus erhoben werden. Jetzt haben wir hier aber das Problem, dass die Zyklen unterschiedlich lang sind, nämlich zumindest über die ersten acht Zyklen im Selinexor-Arm fünf Wochen, im Vergleichsarm drei Wochen lang. Daraus ergibt sich einfach das methodische Problem, dass wir im Vergleichsarm mehr Erhebungen haben als im Interventionsarm, also im Vergleichsarm in diesem Zeitraum sieben Erhebungen, im Interventionsarm vier Erhebungen. Das bedeutet auch, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, wenn wir da mehr Erhebungen haben, mehr Möglichkeiten haben, sich zu verschlechtern. Das haben wir so ja auch in der Dossierbewertung beschrieben. Wir haben in der Dossierbewertung auch einen Weg beschrieben, wie man das auffangen und so machen kann, dass die zusätzlichen Analysen nicht in die Analyse eingehen und wir in der Bewertung sozusagen gleich lange Spieße bekommen. Meine Frage an den PU wäre, warum Sie diese Analysen nicht vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Vielleicht erst mal ein Punkt zu den zehn Punkten als Responderschwelle. Wichtig dabei ist ja: Beim QLQ-C30 zum Beispiel betrifft das ja ausschließlich 2 der 15 Domänen, nämlich Fatigue und physische Funktionen. Der Unterschied ist also gar nicht so groß, wenn man die Responderschwelle auf 10 statt 15 setzt. Wir haben uns Fatigue und physische Funktionen angeschaut. Es ergeben sich natürlich mehr Responder, wenn man die Schwelle auf zehn Punkte setzt, aber im Punktschätzer und auch im Konfidenzintervall bleibt es sehr ähnlich. Bei der Fatigue zum Beispiel war es – ich muss gerade noch mal auf meinem Spickzettel gucken – 0,79 und 0,78; es gibt also kaum einen Unterschied. Das heißt, bewerten kann man das schon. Bei der physischen Funktion rutscht zwar das Hazard Ratio auf die andere Seite, von 1,08 auf 0,9, wenn man zu zehn Punkten wechselt, aber es ist immer noch nicht signifikant. Das spielt jetzt also keine große Rolle, glaube ich. Aber wir haben auch in Beschlüssen des G-BA schon gesehen: In Zukunft soll und muss man zehn Punkte darstellen.

Die weniger Erhebungen sind ein methodisches Problem, das man, glaube ich, in dieser Studie schlecht lösen kann. Einfach Daten wegzuerwerfen, ist, glauben wir, nicht die adäquate Lösung. Denn letztendlich ist es auch für jeden Patienten individuell, wann er den Fragebogen ausfüllt. Natürlich soll er zu jedem Zyklus ausfüllen; aber es ist nicht zwangsläufig so, dass das exakt

zum richtigen Zeitpunkt passiert. Das heißt, wenn man sich die Daten anschaut, hat man zwar insgesamt mehr Zeitpunkte, aber trotzdem glauben wir, dass man es interpretieren kann. Deswegen haben wir diese Analysen bisher nicht gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Rasch vom vfa dazu.

Herr Dr. Rasch (vfa): Genau zu diesem Themenkomplex, 10 oder 15 Punkte. Das ist ein leidiges Thema. Ich will gar nicht zurück zu dem Ursprung; wir bleiben insgesamt bei unserer Kritik. Aber jetzt ist es nun mal so, dass diese Methodik seit vielen Monaten Eingang ins Methodenpapier des IQWiG und auch in die Verfahrensordnung des G-BA, in die Dossieranforderungen, gefunden hat. Jetzt folgt der Hersteller in seinem Dossier genau diesen offiziellen Anforderungen, und die Daten werden überhaupt nicht herangezogen. Das erfolgt mit dem Verweis auf die Webseite des G-BA, auf die FAQs. Das irritiert. Das irritiert, weil das eben keine verbindliche Vorgabe ist. Die verbindlichen Vorgaben stehen nun mal in den Methodenpapieren und auch in der Verfahrensordnungen, ob man darüber glücklich ist oder nicht. Ich glaube, es ist eine pragmatische Art und Weise, dass man die zehn Punkte als eine hinreichende Annäherung betrachtet und dass man die auch berücksichtigt. Aber sich dann sozusagen über die offiziellen Vorgaben des IQWiG und des G-BA hinwegzusetzen und zu sagen: „Wir akzeptieren die Daten nicht, weil das irgendwo in den FAQs steht“, ist kein gangbarer Weg, ist kein verlässliches Verfahren. Das sollte in der Zukunft irgendwie anders gehandhabt werden danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, dass Sie darauf hinweisen. Eine Reihe von pharmazeutischen Unternehmen hatte ja in einer Reihe von Stellungnahmen auf diese Problematik hingewiesen. Wir wollen natürlich vermeiden, dass man hier jetzt ergebnisgesteuert und ergebnisgetriggert Selection of the Best machen kann. Aber sei es drum. Wir werden uns mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, wie wir es im Prinzip nach jeder Anhörung in den letzten Wochen und Monaten getan haben. Insofern ist das, was der vfa hier vorträgt, ausdrücklich auch Anliegen einer ganzen Reihe pharmazeutischer Unternehmen. – Frau Müller, Sie haben noch was?

Frau Dr. Müller: Ja, noch einmal ganz kurz zu den Erhebungszeitpunkten. Das eine ist ja die Frage, ob 15 oder 10 Punkte. Da haben wir in letzter Konsequenz eine rechtliche Frage. Das haben Sie angesprochen; das werde ich jetzt nicht weiter diskutieren.

Aber der zweite und für die Bewertbarkeit inhaltlich wahrscheinlich relevantere Punkt ist ja die Frage der Erhebungszeitpunkte. Und Herr Schwenke hat ja eben gesagt: Wir wollen keine Daten wegwerfen. – Wenn Sie aber keine Daten wegwerfen, führt das dazu, dass das, was dabei rauskommt, nicht vergleichbar ist. Ich meine, wir gucken uns ja an, wann eine Verschlechterung auftritt. Es ist natürlich logisch, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ich zu einem früheren Zeitpunkt eine Verschlechterung messe, einfach größer ist, wenn ich in einem Arm erheblich häufiger messe. Das hat sich für mich noch nicht aufgelöst. Ich weiß, es ist immer unglücklich – das hatten wir schon öfter –, wenn es unterschiedliche Zyklenlängen gibt. Das ist immer eine Näherung. Aber zu sagen: „Wir werfen keine Daten weg“, geht nicht, wenn wir eine Verschlechterung angucken. Ich kann doch nicht im Treatment-Arm einmal pro Jahr und im Vergleichsarm jeden Monat messen. Dann habe ich im ersten Arm nach einem Monat eine Verschlechterung, im anderen Arm wird sie erst nach einem Jahr erhoben, und dann kann ich sagen: Ich habe aber keine Daten weggeworfen. – Ich überspitze es mal etwas, aber in die Richtung geht es. Dann brauchen wir uns auch gar nicht mehr über 10 oder 15 Punkte unterhalten; denn dann wird es schwierig. Dazu hätte ich gerne noch mal ein Wort gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, ein letzter Satz.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Letztendlich geht es ja darum, dass wir auf der einen Seite für die Dreifachkombination die Zeitpunkte null, fünf und zehn Wochen haben und für die Kontrollgruppe null, drei, sechs und neun Wochen. Das heißt, wir haben eigentlich nur die Frage: Ist es belastbar und bewertbar, wenn man einerseits nach null, fünf und zehn

Wochen, das heißt dreimal, misst und wenn man andererseits nach null, drei, sechs und neun Wochen, das heißt viermal, misst? So groß ist der Unterschied jetzt nicht, und die fünf Wochen sind eben genau zwischen drei und sechs Wochen. So riesig ist der Unterschied also nicht; das ist nicht erheblich.

Letztendlich ist ja die Frage, wann genau der Patient kommt, und es ist auch die Frage – das hat das IQWiG nicht so explizit geschrieben –, wie man dann mit den Daten umgeht, das heißt: Bei welchem Visit werden die Daten gezählt? Wie geht man mit fehlenden Werten um? Nicht jeder Patient hat zu jedem Visit auch den Fragebogen ausgefüllt. Es sind relativ viele Fragen, die sich dann noch anschließen, wenn man die Daten anders heranzieht, als es in der Studie geplant war. Das ist eben ein methodischer Punkt.

Der inhaltliche Punkt ist die Frage: Wie viel Effekt macht das wirklich aus? Ja, wir sehen zum Teil, dass diese Verschlechterungen in einigen Domänen relativ früh passieren, in anderen später. Da ist letztendlich wirklich die Frage: Inwieweit kann man es bewerten? Am Ende des Tages ist es aber für die Bewertung als solche gar nicht so relevant. Denn was wir sehen, ist, dass in den meisten Domänen kein Unterschied oder ein numerischer Unterschied zum Vorteil der Dreifachkombination – zum Teil zumindest – besteht, sodass wir hier am Ende des Tages, glaube ich, schon bewerten können, wie es den Patienten geht. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – ob es nun 10 oder 15 Punkte sind – ist anhand der Erhebungszeitpunkte unter Berücksichtigung sämtlicher Limitationen durch das Studiendesign als solche schon bewertbar.

Wichtiger ist aber, glaube ich, dass man dann noch mal in der Gesamtschau guckt. In der Gesamtschau sehen wir eben den Überlebensvorteil, zumindest in den Patienten, die im deutschen Versorgungskontext behandelt wurden. Da sehen wir diesen Vorteil. Wir sehen, dass die Patienten in den patientenberichteten Endpunkten eben keine deutlichen Nachteile haben. Und so kommen wir ja letztendlich in der Gesamtschau auch zum Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. Sie sprachen jetzt gerade von dem, was Sie glauben. Jeder glaubt was anderes. Glaube und Hoffnung sollten uns auch nicht verloren gehen. Ich will nur darauf hinweisen, dass das IQWiG Ihnen ja eine Handreichung in Gestalt einer relativ simplen Tabelle gegeben hatte, in der gezeigt worden ist, was man mal hätte ausfüllen und betrachten können. Dann wäre man vielleicht von der Ebene des Glaubens zu einer etwas hypothesengestütztere Bewertung gekommen. Aber sei es drum.

Herr Lechner, Sie haben jetzt die Freude des letzten Wortes. Bitte schön.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Sehr geehrte Damen und Herren, natürlich bedanken wir uns sehr herzlich, dass dieses Anliegen heute diskutiert wurde, das Anliegen einer positiven Nutzenbewertung für Selinexor in diesen beiden Indikationen. Gerne – das möchte ich vorwegschicken – reichen wir entsprechende Daten, wie heute auch schon angekündigt, selbstverständlich nach. Wir werden das so schnell wie möglich tun.

Aber noch mal zusammengefasst: Neue Therapiealternativen sind dringend notwendig und gewünscht. Das wurde auch von den anwesenden Experten hier bestätigt, denke ich. Selinexor füllt diese Lücken vor allem in den späten Therapielinien, wo es wahrscheinlich hauptsächlich eingesetzt werden wird. Dort zeigt die Substanz in der Kombination mit Dexamethason auch ein bislang nie gesehenes Gesamtüberleben. Auch in der Kombination Selinexor/Bortezomib/Dexamethason in der zweiten Therapielinie zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil, wenn man Patienten innerhalb des deutschen Versorgungskontextes betrachtet. Aus unserer Sicht machen diese Post-hoc-Analyse und auch die Auswahl der entsprechenden Länder Sinn, weil – das würde ich gerne hier an dieser Stelle noch hinzufügen – die Auswahl der präspezifizierten Subgruppen auch anderen, nämlich studentischen Aspekten Folge leistete und sich eben nicht nur am Versorgungskontext orientierte. Wenn man Deutschland alleine nehmen würde, würde das statistisch gesehen einfach nicht ausreichen.

Was die Kombinationen von Selinexor angeht, so sehen wir hier eine hohe Effektivität bei beherrschbaren Nebenwirkungen, was Herr Professor Khandanpour ja auch aus seiner eigenen Erfahrung bestätigt. Er sagte auch, dass er hier gute Erfahrungen gemacht hat. Besonders der Vorteil einer niedrigeren Polyneuropathierate besonders ab Grad 2 ist in dieser Kombination bei gleichzeitiger Wirksamkeitssteigerung gegenüber normalem Bortezomib/Dexamethason sehr relevant für die Patienten. Wir sind daher überzeugt, dass Selinexor einen willkommenen, innovativen Therapieansatz darstellt und dass die hier diskutierten Selinexor-Kombinationen einen Zusatznutzen verdienen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Lechner! Herzlichen Dank an die klinischen Experten, an die Vertreter des Unternehmens, die Fragen beantwortet haben, und an die Fragesteller! Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. Die Daten, die Sie noch nachreichen, reichen Sie bitte bis Ende der Woche nach, wenn möglich. Denn wir müssen ja in der AG und dann noch im Unterausschuss weiter beraten.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen; ein Teil bleibt ja noch da. Wir beginnen in zwei Minuten mit der nächsten Anhörung. Wir sind ja jetzt schon 17 Minuten nach der Zeit.

Herzlichen Dank! Und für den Rest: Bis gleich!

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-034-z Selinexor

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Selinexor

[Behandlung des Multiplem Myeloms nach mindestens vier vorausgegangenen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021• Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 3. Februar 2022• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021• Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021• Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017• Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016• Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selinexor L01XX66 Nexpovio	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> NEXPOVIO ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.
Chemotherapien	
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx	Caelyx pegylated liposomal ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.

Melphalan L01AA03 Alkeran	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristin-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Belantamab- Mafodotin L01XC39 Blenrep	Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib L01XX32 Velcade	Velcade als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Daratumumab L01XC24 Darzalex	Darzalex ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. - als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).

<p>Elotuzumab L01XC23 Emplicit</p>	<p>Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)</p> <p>Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).</p>
<p>Idecabtagen vicleucel N. N. Abecma</p>	<p>Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>
<p>Isatuximab L01XC38 Sarclisa</p>	<p>Sarclisa ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
<p>Ixazomib L01XX50 Ninlaro</p>	<p>Ninlaro ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid</p>	<p><u>Multiplés Myelom</u></p> <p>Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Panobinostat L01XX42 Farydak</p>	<p>Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p>
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid</p>	<p>Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.</p>

	Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin H	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Immunstimulanzen	
Interferon alfa-2b ¹ L03AB05 IntronA	<u>Multiples Myelom</u> Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-034-z (Selinexor)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	41
Referenzen.....	44

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	glucocorticoids
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiDs	immunomodulatory drugs
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOT	Line of therapy
MAbs	monoclonal antibodies
MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network metaanalysis
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate
OS	Gesamtüberleben
RR	Relatives Risiko
PI	proteasome inhibitor
PSRF	potential scale reduction parameter
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	TRIP Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits vier Therapien erhalten haben.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiplem Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 726 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zehn Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

Am 24.02.2022 wurden nachträglich die am 17.02.2022 veröffentlichte Leitlinie und der zugehörige Leitlinienreport des Leitlinienprogramm Onkologie aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang et al. 2021 [10].

Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To analyse the efficacy and safety of combination regimens containing daratumumab in the treatment of patients with MM in order to provide reference for the selection of clinical MM treatment.

Methodik

Population:

- Patients with MM

Intervention vs. Komparator:

- different kinds of combination regimens containing daratumumab

Endpunkte:

- ORR
- CR
- CR or better
- CR in patients with high-risk cytogenetics
- Neutropenia (≥ 3 grade)
- Thrombocytopenia (≥ 3 grade)
- Pneumonia.
- Incidence of second primary malignancy

Recherche/Suchzeitraum:

- between inception and 13 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB 2.0

NMA-spezifische Angaben

- If there was no statistical heterogeneity among the results of each study, a fixed-effect model was used for the meta-analysis.
- After excluding the obvious clinical heterogeneity, a random-effect model was used for the meta-analysis.

- Based on the Bayesian hierarchical model, a network meta-analysis of the outcome index was carried out.
- The convergence of the network meta-analysis was tested by the potential scale reduction parameter (PSRF). If the PSRF was closer to 1, the better the convergence efficiency was, and the higher the credibility of the model analysis conclusion was.
- A rank probability ranking chart was used to show the ranking of the outcome indicators of each intervention.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (described in 10 articles) with 4268 patients were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

- three studies focus on patients with relapsed/refractory multiple myeloma, while four studies include only patients with newly diagnosed MM

Table 1. Major characteristics of the seven studies included in the meta-analysis of the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma.^{6–12}

Author	Study name	Registration number	Number of patients	Disease indication	Regimens	Median age, years	Dose of daratumumab, mg
Mateos et al. 2020 ⁶	ALCYONE	NCT02195479	350:356	NDMM	D-VMP versus VMP	71	16
Dimopoulos et al. 2020 ⁷	CANDOR	NCT03158688	312:154	RRMM	KdD versus Kd	–	8/16
Moreau et al. 2019 ⁸	CASSIOPEIA	NCT02541383	543:542	NDMM	D-VTd versus VTd	58	16
Mateos et al. 2020 ⁹	CASTOR	NCT02136134	251:247	RRMM	DVd versus Vd	64	16
Voorhees et al. 2020 ¹⁰	GRIFFIN	NCT02874742	104:103	NDMM	D-RVd versus RVd	60	16
Facon et al. 2019 ¹¹	MAIA	NCT02252172	368:369	NDMM	DRd versus Rd	73	16
Dimopoulos et al. 2016 ¹²	POLLUX	NCT02076009	286:283	RRMM	DRd versus Rd	65	16

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; D-VMP, daratumumab + bortezomib + melphalan + prednisone; VMP, bortezomib + melphalan + prednisone; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; KdD, carfilzomib + dexamethasone + daratumumab; Kd, carfilzomib + dexamethasone; D-VTd, daratumumab + bortezomib + thalidomide + dexamethasone; VTd, bortezomib + thalidomide + dexamethasone; DVd, daratumumab + bortezomib + dexamethasone; Vd, bortezomib + dexamethasone; D-RVd, daratumumab + lenalidomide + bortezomib + dexamethasone; RVd, lenalidomide + bortezomib + dexamethasone; DRd, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Rd, lenalidomide + dexamethasone.

Qualität der Studien:

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Mateos et al. 2020 (ALCYONE study)	+	?	+	+	+	!
Dimopoulos et al. 2020 (CANDOR study)	+	+	+	+	+	+
Moreau et al. 2019 (CASSIOPEIA study)	?	+	+	+	+	!
Mateos et al. 2020 (CASTOR study)	?	+	+	+	+	!
Voorhees et al. 2020 (GRIFFIN study)	?	+	+	+	+	!
Facon et al. 2019 (MAIA study)	+	+	+	+	+	+
Dimopoulos et al. 2016 (POLLUX study)	+	+	+	+	+	+

+ Low risk
? Some concerns
! High risk

Figure 2. Risk of bias in the studies included in the meta-analysis of the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma.

Studienergebnisse:

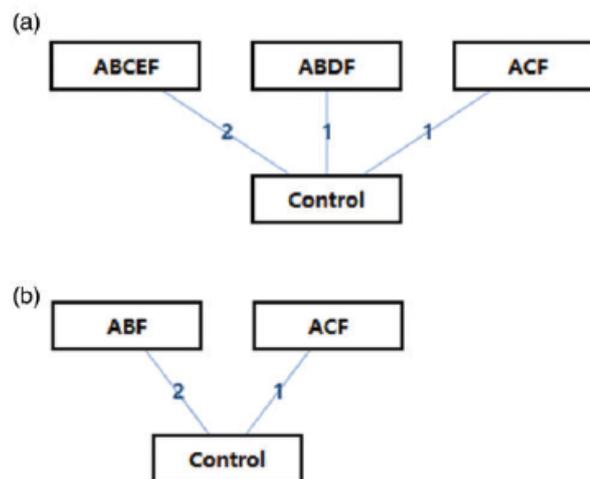


Figure 3. Network diagram of different interventions: (a) newly diagnosed multiple myeloma; (b) relapsed/refractory multiple myeloma. A, daratumumab; B, proteasome inhibitor; C, immunomodulatory drug; D, melphalan; E, autologous stem cell transplantation; F, glucocorticoids.

Overall

- ORR
 - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the ORR in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 2.71, 95% CI 1.94, 3.77, P<0.00001) (all included studies)

- The results of a fixed-effect model meta-analysis showed that the ORR of high-risk cytogenetic patients (defined as having at least one of the following abnormalities: t(4; 14), t(14; 16), del(17p) with MM in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 3.23, 95% CI 1.69, 6.17, P=0.0004) (three studies: ALCYONE, POLLUX, CASTOR)
- CR or better
 - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the rate of CR or better in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 2.54, 95% CI 2.01, 3.22, P<0.00001) (all included studies)
- Neutropenia (≥3 grade):
 - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the incidence of neutropenia (≥grade 3) in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 1.85, 95% CI 1.41, 2.43, P<0.0001) (all included studies)
- Thrombocytopenia (≥3 grade):
 - The results of a random-effect model meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of thrombocytopenia (≥grade 3) in the daratumumab group and the control group (OR 1.35, 95% CI 0.99, 1.84) (six studies: POLLUX, CANDOR, ALCYONE, CASTOR, CASSIOPEIA, GRIFFIN)
- Pneumonia:
 - The results of a random-effect model meta-analysis showed that the incidence of pneumonia in the daratumumab group was significantly higher than that in the control group (OR 1.65, 95% CI 1.18, 2.31, P=0.003) (all included studies)
- Incidence of second primary malignancy:
 - The results of a fixed-effect model meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of second primary malignancy between the daratumumab group and the control group (OR 1.25, 95% CI 0.86, 1.83) (four studies: MAIA, ALCYONE, CASTOR, CASSIOPEIA)

NDMM (ALCYONE, CASSIOPEIA, GRIFFIN, MAIA)

- ORR
 - [...] the ORR of daratumumab + proteasome inhibitor (PI) + melphalan + glucocorticoids (GC) (relative risk [RR] 3.54, 95% CI 0.30, 42.02), daratumumab + immunomodulatory drug (IMiD) + GC (RR 3.00, 95% CI 0.26, 33.73) and daratumumab + PI + IMiD + autologous stem cell transplantation (ASCT) + GC (RR 2.55, 95% CI 0.51, 21.81) was higher than that of the control group.
- CR or better
 - In terms of CR or better, the rate of CR or better of daratumumab + IMiD + GC (RR 2.74, 95% CI 0.95, 8.19), daratumumab + PI + melphalan + GC (RR 2.49, 95% CI 0.81, 7.47) and daratumumab + PI + IMiD + ASCT + GC (RR 1.70, 95% CI 0.76, 3.70) was higher than that of the control group.

RRMM (CANDOR, CASTOR, POLLUX)

- ORR
 - [...] the ORR of daratumumab + PI + GC (RR 2.39, 95% CI 0.75, 7.20) and daratumumab + IMiD + GC (RR 3.98, 95% CI 0.78, 20.31) were higher than that of the control group. Compared with other groups, daratumumab + IMiD + GC had the highest ORR.

- CR or better
 - In terms of CR or better, the rates of CR or better of daratumumab + PI + GC (RR 3.77, 95% CI 1.32, 10.72) and daratumumab + IMiD + GC (RR 3.21, 95% CI 0.80, 13.22) were higher than that of the control group. Compared with other groups, daratumumab + PI + GC had the highest CR or better rate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this current meta-analysis demonstrated that the combination of daratumumab improves the efficacy of patients, regardless of standard risk of high-risk patients. And Dara has acceptable security.

Arcuri LJ et al. 2021 [1].

Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network-meta-analysis.

Fragestellung

Due to the abundance of new treatment options for MM and the fact that direct comparisons are unlikely (at least in the short term), we conducted a network meta-analysis to review the available evidence of novel treatments for relapsed/refractory MM, in the setting of new drugs, and to identify combinations that could fare better than others.

Methodik

Population:

- Patients with relapsed/refractory MM

Intervention:

- Vorinostat
- Panabinostat
- Pomalidomide
- Pegylated doxorubicin
- Cyclophosphamide
- Elotuzumab
- Pembrolizumab
- ASCT
- Venetoclax
- Carfilzomib
- Ixazomib
- Daratumumab
- Isatuximab
- Selinexor

Komparator:

- lenalidomide
- bortezomib

Endpunkte:

- PFS
- OS
- number of SAE (if not available: grades III/IV AE)

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2007 bis Dezember 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

NMA-spezifische Angaben

- A network meta-analysis with fixed effect, or random effects if I² was higher than 40%, was carried out and presented as table and forest plots.
- We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms into two groups: immunomodulatory-based (lenalidomide and pomalidomide) or bortezomib-based, and we were able to show that both treatments are equivalent, supporting our decision to group these categories into a single one [...] making the path for indirect comparisons shorter, which increases the power to detect differences.
- Nachträgliche Erweiterung der Kontrollintervention um pomalidomide und carfilzomib.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- After discussion, two studies with pomalidomide and one with carfilzomib in the control arm were also included.
- In brief, all but three had lenalidomide (6) or bortezomib (8) in the control arm with or without dexamethasone; one had carfilzomib and two had pomalidomide in the control arm.
- Intervention arms included vorinostat (1), panobinostat (1), pomalidomide (1), pegylated doxorubicin (1), cyclophosphamide (1), elotuzumab (1), pembrolizumab (1), autologous stem cell transplantation (ASCT, 1), venetoclax (1), carfilzomib (2), ixazomib (2), daratumumab (3), isatuximab (1), and selinexor (1).
- Intervention arms were combinations of three drugs except for two, which were a combination of carfilzomib and dexamethasone, and bortezomib and vorinostat without dexamethasone.

Charakteristika der Population:

- In total, 4609 patients were included in the intervention arms, and 4357 in the control arms.

Table 1 Characteristics of the included studies

Name	Author	Intervention	Control	Ni	Ne	Median follow-up (months)	PFSi (months)	PFSc (months)	Age range	Previous therapy
VANTAGE 088	Dinopoulos, 2013	Bortezomib and vorinostat	Bortezomib	317	320	14,2	7,63	6,83	29-86	1-3
POLLUX	Dinopoulos, 2016a	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	286	283	13,5	NR	18,4	34-89	1+
ENDEAVOR	Dinopoulos, 2016b	Carfilzomib and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	464	465	11,9	18,7	9,4	NA	1+
TOURMALINE-MM1-China	How, 2017	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	57	58	20,5	6,7	4	NA	1-3
NCT00813150	Kappf, 2017	Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	46	47	24	12,6	9,9	NA	1+
ELOQUENT-2	Lonial, 2015	Elozatumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	321	325	24,5	19,4	14,9	37-91	1-3
KEYNOTE-183	Mason, 2019	Pembrolizumab, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	125	124	8,1	5,6	8,4	NA	2+
TOURMALINE-MM1	Morseau, 2016	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	360	362	14,7	20,6	14,7	30-91	1-3
DOXIL-MMY-3001	Ofowski, 2007	Pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib	Bortezomib	324	322	7,2	9	6,5	NA	1+
CASTOR	Palumbo, 2016	Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	251	247	7,4	NR	7,2	30-88	1+
OPTIMISM	Richardson, 2019	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	281	278	15,9	11,2	7,1	NA	1-3
PANORAMA1	San Miguel, 2014	Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	387	381	6	11,99	8,08	NA	1-3
ASPIRE	Stewart, 2015	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	396	396	31,9	26,3	17,6		1-3
BELLINI	Kumar, 2020	Venetoclax, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	194	97	18,7	22,4	11,5	NA	1-3
GMMG ReLapsE	Goldschmidt, 2020	ASCT, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	139	138	36,8	20,7	18,8	NA	1-3
BOSTON	Grais, 2020	Selinexor, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	195	207	14,9	13,93	9,46	NA	1-3
CANDOR	Dinopoulos, 2020	Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone	Carfilzomib and dexamethasone	312	154	17	NR	15,8	NA	1-3
ICARIA-MM	Atal, 2020	Ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	154	153	11,6	11,5	6,5	NA	1-3

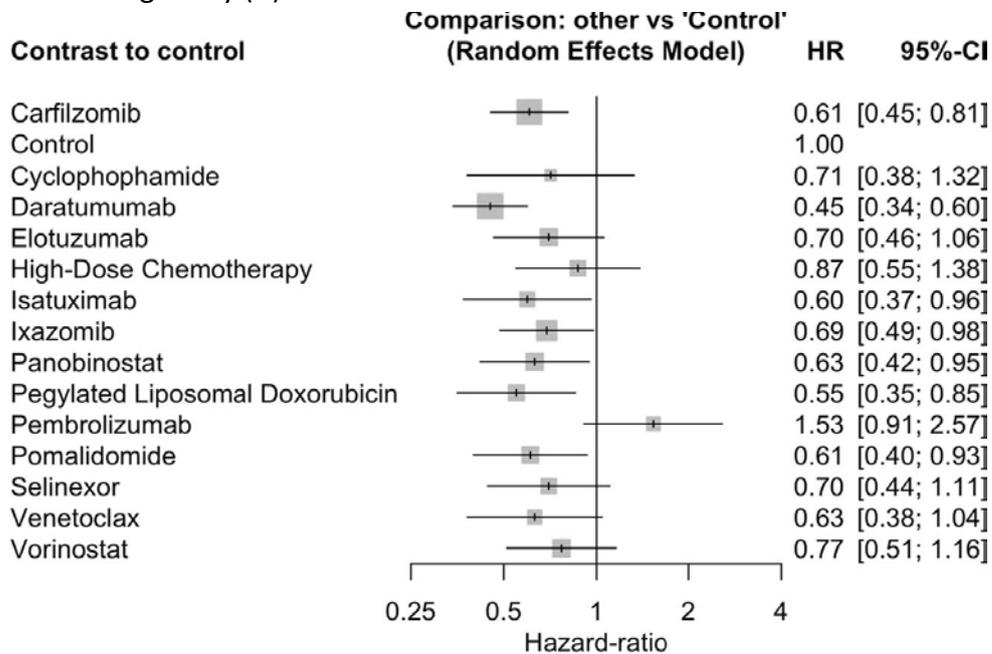
* At least 12 months after the first high-dose chemotherapy; Ni and Ne: number of patients in investigational and control arms; PFSi and PFSc: median progression-free survival in investigational and control arms; NA: not available; NR: not reached

Qualität der Studien:

	Attali, 2020	Dimopoulos, 2013	Dimopoulos, 2016a	Dimopoulos, 2016b	Dimopoulos, 2020	Goldschmidt, 2020	Grosicki, 2020	Hou, 2017	Kropf, 2017	Kumar, 2020	Loniati, 2015	Mateos, 2019	Moreau, 2016	Orlovski, 2007	Palumbo, 2016	Richardson, 2019	San Miguel, 2014	Stewart, 2015
Selective reporting	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Random sequence generation	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	?	?	?	?	+	?
Incomplete outcome data	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of participants and personnel	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
Blinding of outcome assessment	+	+	?	+	?	-	+	+	-	+	+	+	+	?	?	+	+	+
Allocation concealment	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	+	?	?	+	+	?

Studienergebnisse:

- PFS
 - Forest plots for PFS [...] suggest that triplet regimens containing daratumumab achieve better progression-free survival.
 - Pembrolizumab was an outlier, and PFS was actually worse with pembrolizumab.
 - Heterogeneity (I^2) = 64%



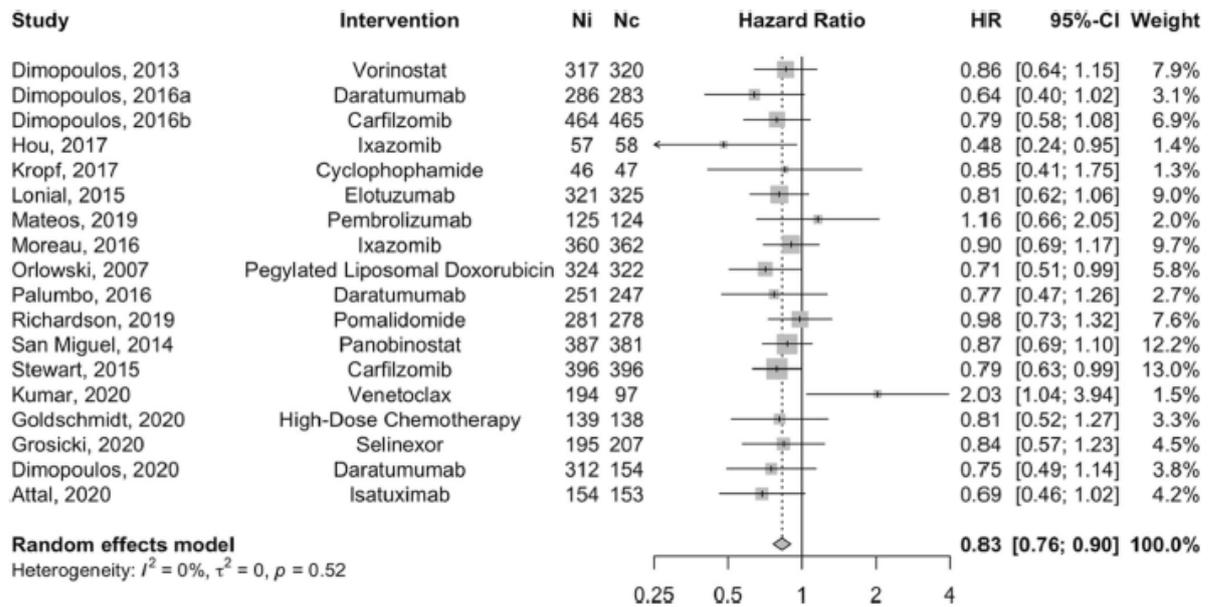


Fig. 4 Standard forest plot for OS

- SAE
 - Seventeen studies reported data on SAE and one only one, grade III-IV AE.
 - Heterogeneity (I^2) = 0%

Fig. 5 Network meta-analysis forest plot for SAE

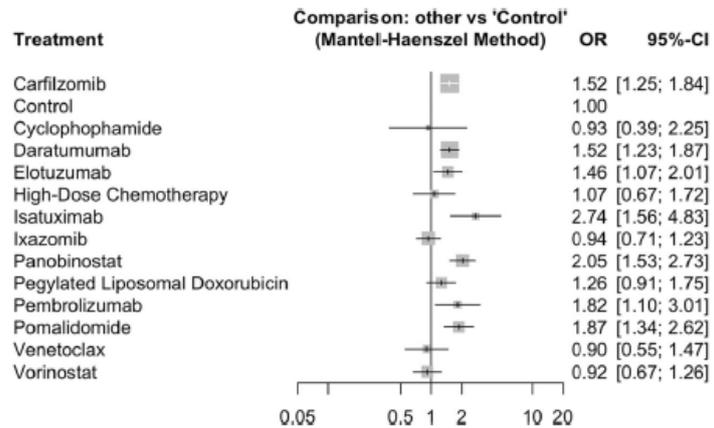


Table 3 Ranking of investigational agents

Treatment	<i>P</i> score for PFS		<i>P</i> score for OS		<i>P</i> score for SAE	
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12
Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3
Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA	
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5
Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4
Pembrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11

The *P* score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE: serious adverse event; NA: not available

- Sensitivitätsanalysen:
 - We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms by immunomodulatory agent-based (IMiD/ lenalidomide or pomalidomide) or proteasome-inhibitorbased (bortezomib or carfilzomib). Daratumumab remained the best treatment regarding PFS, followed by pegylated liposomal doxorubicin, carfilzomib, and isatuximab. For the overall survival, the best treatments, in order, were pegylated doxorubicin, daratumumab, isatuximab, and carfilzomib.
 - HR for bortezomib in the control arms, compared with lenalidomide or pomalidomide in the control arms, was 1.02 (95CI 0.62–1.70) for PFS and 1.06 (95CI 0.76–1.47).

Treatment	PFS	OS
daratumumab	0,974	0,784
pld	0,781	0,794
isatuximab	0,769	0,755
carfilzomib	0,726	0,638
pomalidomide	0,646	0,367
panobinostat	0,599	0,539
venetoclax	0,596	0,025
elotuzumab	0,566	0,569
ixazomib	0,544	0,524
cy	0,459	0,554
selinexor	0,454	0,581
vorinostat	0,325	0,557
ASCT	0,303	0,557
IMiD	0,156	0,24
PI	0,094	0,304
pembrolizumab	0,008	0,212

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results show that triplet regimens containing daratumumab or pegylated liposomal doxorubicin could be preferred over other regimens in relapsed/refractory MM.

Kommentare zum Review

- weiterführende spezifische Details zum statistischen Vorgehen werden nicht berichtet
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien in der Tabelle der Studiencharakteristika

Giri S et al., 2020 [3].

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

To measure PFS associated with adding daratumumab to backbone MM regimens among patients with HRMM.

Methodik

Population:

- newly diagnosed or relapsed or refractory HRMM

Intervention/Komparator:

- backbone MM regimens vs. the same regimen plus daratumumab

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, clinical trials registries, and meeting libraries were searched from inception to January 2, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 phase 3 trials were eligible, including 3 trials for newly diagnosed MM (2528 patients; 358 with HRMM) and 3 trials for relapsed or refractory MM (1533 patients; 222 with HRMM)

Qualität der Studien:

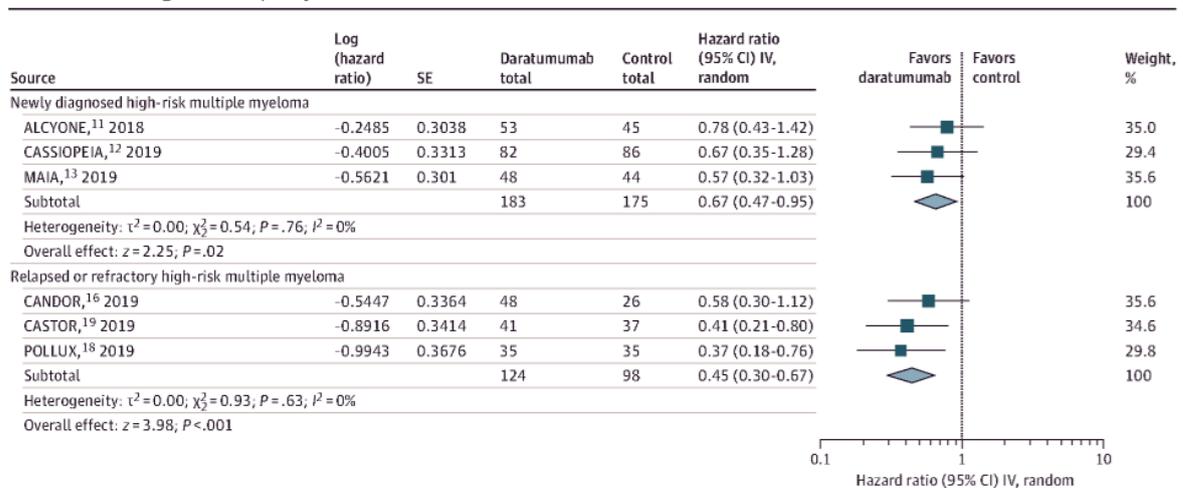
Five of 6 studies had a low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 83%) and allocation concealment (selection bias, 83%). For the CANDOR study,¹⁶ the risk of bias could not be evaluated owing to the availability of limited published data in abstract form only.¹⁶ All included studies were open-label studies and none reported blinding of outcome assessment, potentially indicating the presence of detection bias, although 3 studies (MAIA,¹⁰ CASTOR,¹⁴ and POLLUX¹⁵) reported using a validated computer algorithm to evaluate treatment response and progression. All included studies had a low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias) (eFigure in the Supplement). All studies reported survival analysis using intention-to-treat analysis and response rates and toxic effect results with per-protocol analysis.

Studienergebnisse:

PFS:

- The addition of daratumumab to backbone regimens was associated with improved PFS among patients with relapsed or refractory standard or high risk MM.

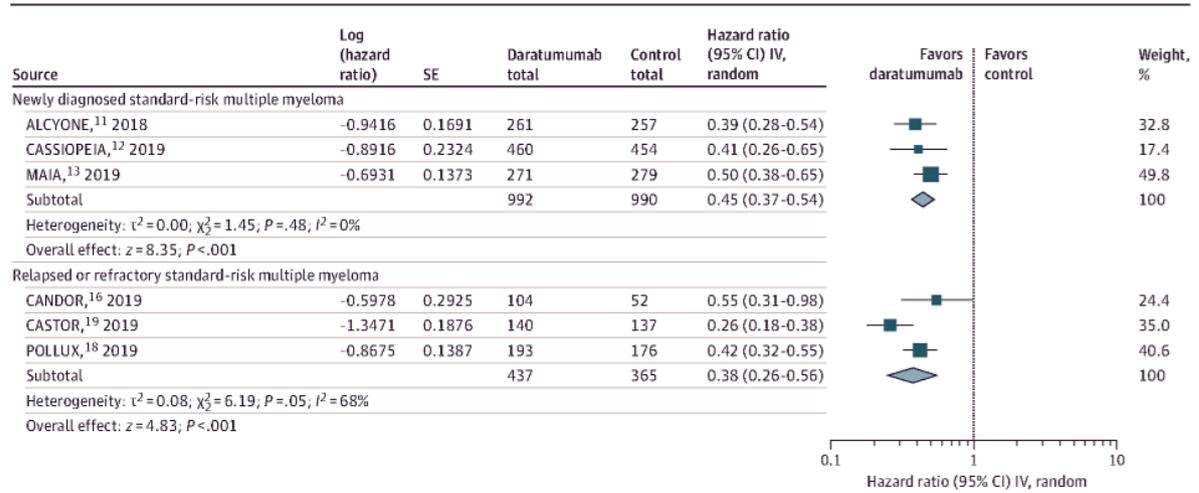
Figure 2. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With High-risk Multiple Myeloma



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizontal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

Figure 3. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With Standard-Risk Multiple Myeloma



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizontal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

OS:

Among the included studies, mature overall survival data stratified by cytogenetic group were only available for the ALCYONE study,⁹ with less-pronounced benefits associated with daratumumab among patients with HRMM (HR, 0.91; 95% CI, 0.50-1.65) than in patients with SRMM (HR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69). Therefore, we were unable to report pooled overall survival data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study suggests that incorporating daratumumab to backbone regimens may be associated with improved PFS among patients with newly diagnosed HRMM or relapsed or refractory HRMM.

Kommentare zum Review

- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien nicht beschrieben
- Ergebnisse vergleichbar mit Kiss et al. 2021 [4]

Ball S et al., 2020 [2].

Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing carfilzomib-based with non-carfilzomib-based treatment regimens in MM to definitively characterize the risk of kidney toxicity with carfilzomib.

Methodik

Population:

- patients with MM

Intervention:

- carfilzomib-based regimens

Komparator:

- non-carfilzomib-based regimens

Endpunkte:

- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinical Trials.gov databases from inception through March 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs with 2954 patients (1486 in carfilzomib arms and 1468 in control arms)
- All studies except CLARION were performed in patients with relapsed/refractory MM

Charakteristika der Population:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien:
 - ASPIRE: 1-3 (median 2)
 - ENDEAVOR: 1-3 (median 2)
 - FOCUS: 3-17 (median 5)
 - CLARION: 0

Table 1 Characteristics of studies included in the final analysis

Study name	ASPIRE		ENDEAVOR		FOCUS		CLARION	
Author, year	Stewart, 2015		Dimopoulos, 2015		Hajek, 2017		Facon, 2019	
Disease phase	RRMM		RRMM		RRMM		NDMM	
Prior lines of treatment	1–3 (median, 2)		1–3 (median, 2)		3–17 (median, 5)		0	
Carfilzomib	Dose		20/27 mg/m ²		20/27 mg/m ²		20/36 mg/m ²	
	Schedule		Twice weekly		Twice weekly		Twice weekly	
	Infusion length		10 min		30 min		10 min	
Study arm	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control
Age at diagnosis (years), median (range)	64 (38–87)	65 (31–91)	65 (35–89)	65 (30–88)	63 (32–85)	66 (43–81)	72 (42–89)	72 (43–91)
Regimen used	KRd	Rd	Kd	Vd	K	Steroids ± Cy	KMP	VMP
Median duration of treatment	88 weeks	57 weeks	39.9 weeks	26.8 weeks	16.3 weeks	10.7 weeks	52.3 weeks	52.1 weeks
Total no. of patients	392	389	463	456	157	153	474	470

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; KRd, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; Rd, lenalidomide-dexamethasone; Kd, carfilzomib-dexamethasone; Vd, bortezomib-dexamethasone; Cy, cyclophosphamide; KMP, carfilzomib-melphalan-prednisone; VMP, bortezomib-melphalan-prednisone

Qualität der Studien:

- All trials were open label. Masking of outcome assessment was performed in two trials (ASPIRE and ENDEAVOR).

Supplementary Appendix C

Trial, Author, Year	Random Sequence Generation (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Masking/ Blinding of Participant and Personnel (Performance Bias)	Masking/ Blinding of Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Data)	Selective Reporting (Reporting Bias)	Other Bias
ASPIRE; Stewart, 2015	+	+	-	+	+	+	?
ENDEAVOR; Dimopoulos, 2015	+	+	-	+	+	+	+
FOCUS; Hajek, 2017	+	+	-	-	+	?	?
CLARION; Facon, 2019	+	+	-	?	+	?	?

+: Low risk of Bias
 -: High risk of bias
 ?: Risk of bias unclear

Studienergebnisse:

- The cumulative rate of kidney toxicities in the carfilzomib arms was 21.3% for all grades and 8.3% for grades 3–5 toxicities, with acute kidney injury being the predominantly reported event.
- Patients receiving a carfilzomib-based regimen had a significantly higher risk of total kidney toxicity compared with those in the control arms, with pooled RR of 1.79 (95% CI, 1.43–2.23, $p < 0.001$) and 2.29 (95% CI, 1.59–3.30; $p < 0.001$), for all grades and grades 3–5 toxicities, respectively. Despite adjustment for the duration of exposure in

treatment arms, pooled incidence rate ratios (IRR) for kidney toxicity was significantly increased in the carfilzomib arm compared with control (pooled IRR of 1.28 for all grades and 1.66 for grades 3–5 toxicity)

- Subgroup analysis treatment setting (newly diagnosed vs. relapsed/ refractory MM): No statistically significant subgroup effect.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study will guide clinicians in counseling patients and estimating kidney toxicity risk with carfilzomib-based regimens. Since carfilzomib can lead to improvement in kidney function in patients with myeloma-related kidney impairment and the pharmacokinetics are not impacted by the degree of kidney dysfunction, risk-benefit profile should be assessed pragmatically. For example, if the underlying kidney dysfunction is mostly driven by the light chain burden, it would be reasonable to administer carfilzomib-based combination regimens in the appropriate clinical context and closely monitor kidney function. Future studies should prospectively characterize the trajectory and pathophysiology of kidney toxicities with carfilzomib and identify patient-related, disease-related, and treatment-related risk factors for severe kidney AEs.

Kommentare zum Review

- Bezogen auf die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sind im vorliegenden AWG 2 Studien (ASPIRE, ENDEAVOR) relevant
- Siehe Shah et al. 2018 [9] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR)

Shah et al., 2018 [9].

Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials.

Siehe ebenso

Fragestellung

We analysed efficacy of Carf in RRMM patients and performed various subgroup analyses to understand effects of different doses of Carf (high vs. standard) and regimens (monotherapy vs. combination) into response rates as well as adverse events. We also performed subgroup analyses to evaluate efficacy of Carf in high risk cytogenetics and different ISS stages. Furthermore, we analyzed commonly reported adverse events including cardiotoxicity with respect to different doses of Carf.

Methodik

Population:

- patients who relapsed after receiving ≥ 1 previous lines of therapy which usually included Bort, Len and/or Thal.

Intervention:

- carfilzomib

Komparator:

- nicht spezifiziert

Endpunkte

- OS,
- PFS, the median duration of treatment, median time to overall response, the median duration of overall response
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- search of PubMed, Web of Science, and clinical trial registry, keine expliziten Angaben zum Suchzeitraum
- We also searched abstracts from American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology conferences.
- included only prospective trials published prior to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien

- Cochrane Collaboration's tools

Ergebnisse

Anzahl an Studien:

- 14 (3 RCT with 2036 enrolled patients; 11 single-arm studies)

Charakteristika der Studien

Hier Darstellung auf RCTs beschränkt

Author, Year	Regimen used	Carf dosing (mg/m ²)	Median age (years)	Patients analyzed, n
Dimopoulos MA <i>et al.</i> , 2016	Carf, DEXA	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 56	65	464
(ENDEAVOR)	Bort, DEXA		65	465
Hajek R <i>et al.</i> , 2017	Carf	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	63	157
(FOCUS)	Pred or DEXA		66	158
Stewart AK <i>et al.</i> , 2015	Carf, Len, DEXA	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	64	396
(ASPIRE)	Len, DEXA		65	396

Qualität der Studien:

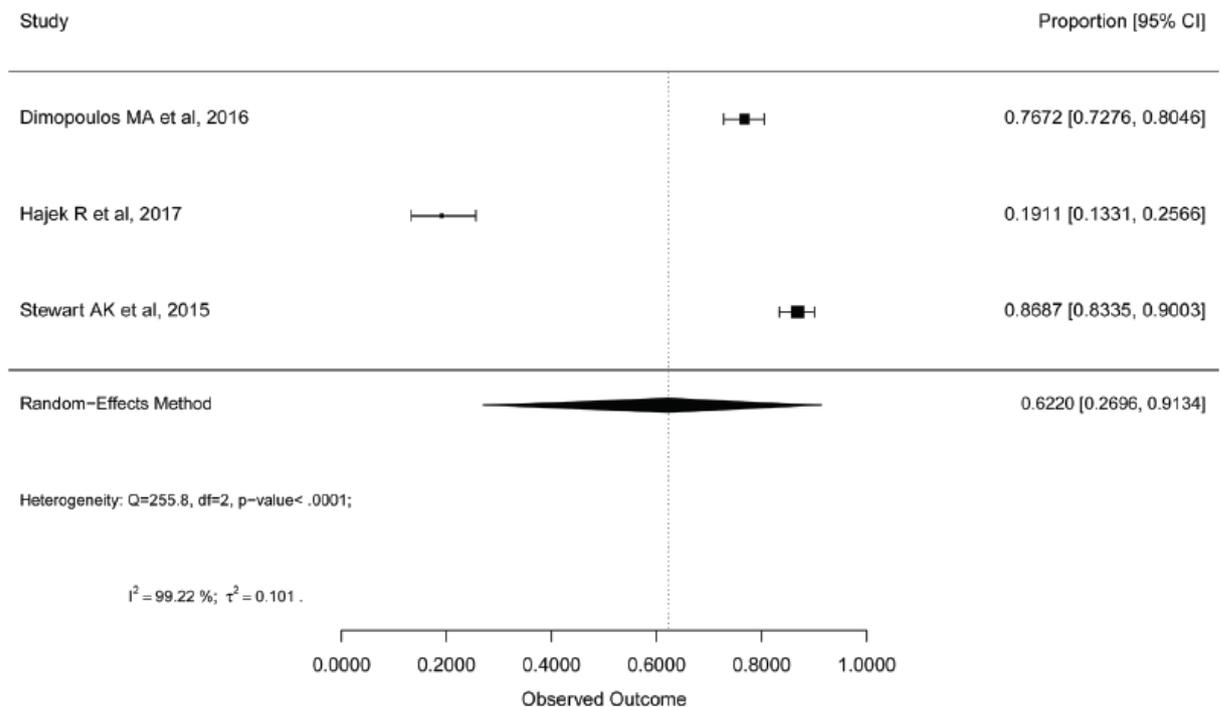
- Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

Studienergebnisse: (nur RCTs)

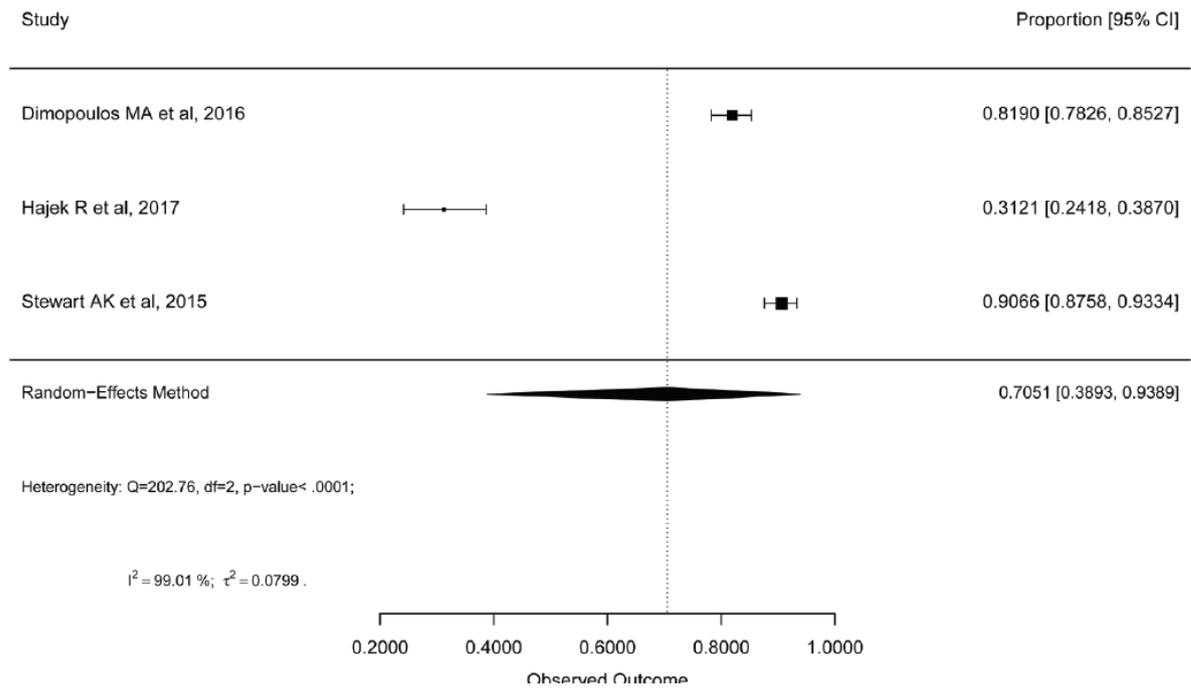
- OS: median OS in Carf groups varied from 10–47.6 months

Author, Year	Median OS (mos)
Dimopoulos MA <i>et al.</i> , 2016 (ENDEAVOR)	47.6 24.3
Hajek R <i>et al.</i> , 2017 (FOCUS)	10.2 10
Stewart AK <i>et al.</i> , 2015 (ASPIRE)	NA NA

- ORR



- Clinical benefit rate (nur RCTs)



- AE

Table 5: Odds ratio (OR) calculations for common adverse events comparing events in Carf versus control groups from phase III trials

Adverse events	No. of trials	Total events, <i>N</i>	Total pts, <i>N</i>	<i>I</i> ² statistics	OR (95% CI)	<i>P</i> -value
Hematological						
Anemia	3	336	2036	55.78	1.12 (0.78–1.62)	0.53
Thrombocytopenia	3	267	2036	8.72	1.16 (0.88–1.53)	0.28
Neutropenia	2	250	1107	60.47	0.93 (0.50–1.74)	0.81
Non-hematological						
Neuropathy	3	70	2036	65.46	0.54 (0.18–1.65)	0.28
Renal toxicity	3	90	2036	56.46	1.85 (0.93–3.67)	0.07
Fatigue	2	112	1721	25.82	0.97 (0.62–1.51)	0.87
Diarrhea	2	80	1721	51.76	0.64 (0.33–1.27)	0.20
Nausea	2	13	1244	0	1.60 (0.51–4.99)	0.41
Upper respiratory infection	2	23	1721	0	2.28 (0.93–5.61)	0.07
Pyrexia	3	28	2036	0	4.13 (1.61–10.58)	0.001
Pneumonia	1	29	315	0	0.50 (0.22–1.11)	0.08
Cardiotoxicity	3	61	2036	0	2.04 (1.31–3.17)	0.002
Hypertension	3	64	2036	0	3.33 (1.98–5.60)	<0.0001

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval

Fazit der Autoren

Carf produces significantly better responses with acceptable safety profile in RRMM patients. Combination regimens and higher dose Carf offers better response with no significant extra toxicity. Its efficacy is regardless of cytogenetics or disease stage. Incidences of cardiotoxicity and hypertension seem higher with Carf

Kommentare zum Review

- Ergebnisdarstellung für die Synopse auf RCTs (n=3) beschränkt.
- Keine Informationen zur Anzahl an Vortherapien im Review berichtet
- Siehe Ball et al. 2020 [2] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR) → hier ebenfalls Anzahl der vorherigen Therapielinien enthalten
- Effektschätzer nur für Response-Endpunkte berichtet, Daten zu OS nur deskriptiv berichtet
- Klinische Heterogenität bzgl. Intervention und Kontrolle zw. den Studien; Sehr hohe stat. Heterogenität zwischen den Studien; gepoolte Effektschätzer nicht vertrauenswürdig, Betrachtung der Einzelstudienresultate

3.3 Leitlinien

AWMF, 2022 [6] & [5].

Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie.

Zielsetzung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom in Deutschland abzuleiten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre

Recherche/Suchzeitraum:

- 2018
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Seite des IQWiG mit dem Suchbegriff „Myelom“ nach Nutzendossiers gesucht.

LoE/GoR

- GRADE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Wahl der Rezidivtherapie

14.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Alle Patienten mit symptomatischem Myelom-Rezidiv sollen zeitnah therapiert werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊕	Lebensqualität
	Starker Konsens
14.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter sollten frühzeitig therapiert werden.
	Starker Konsens
14.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress können engmaschig verlaufskontrolliert werden.
	Starker Konsens



14.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Therapie im Rezidiv <i>sollte</i> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[450]; [146]; [451]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
	Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine autologe Stammzelltransplantation <i>sollte</i> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE	[475]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Eine autologe Re-Transplantation <i>kann</i> erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
GRADE	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
GRADE	[375]; [373]; [478]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.
	Starker Konsens

14.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender verfügbar ist, können auch von nicht verwandten HLA-kompatiblen Fremdspendern transplantiert werden.
GRADE	[492]; [493]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

Mikhael J et al., 2019 [7].

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit: CoI-Management entsprechend der ASCO Conflict of Interest Policy; All funding for the administration of the project was provided by ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt
- Konsensusprozess: informal consensus
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität geplant

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

LoE/GoR

- Strength of evidence: The quality of the total body of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence in the available evidence.

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment is primarily based on the strength of the available evidence for each recommendation and it is an indication of the Expert Panel's confidence in its guidance or recommendation. However, where evidence is lacking, it also affords panels the opportunity to comment on the strength of their conviction and uniformity of their agreement that the recommendation represents the best possible current guidance.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Recommendations

TRANSPLANT-ELIGIBLE POPULATION

Clinical Question 1: What criteria are used to assess eligibility for ASCT?

- Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)
- Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION

Clinical question 6: What are the response goals following initial therapy for transplant-ineligible patients, and in patients with relapsed disease?

- Recommendation 6.1. The goal of initial therapy for transplant-ineligible patients should be achievement of the best quality and depth of remission (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.2. Depth of response for all patients should be assessed by IMWG criteria regardless of transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support change in type and length of therapy based on depth of response as measured by conventional IMWG approaches or MRD (Type: informal consensus; Evidence quality: low, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendations 6.4. Upon initiation of therapy, one should define patient-specific goals of therapy. Quality of-life assessment (including symptom management and

tolerability of treatment) should be assessed at each visit to determine if the goals of therapy are being maintained/met, and this should influence the intensity and duration of treatment. Redefining the goals prospectively, based on response, symptoms, and quality of life, is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.5. It is recommended that patients be monitored closely with consideration of dose modifications based on levels of toxicity, neutropenia, fever/infection, tolerability of adverse effects, performance status, liver and kidney function, and in keeping with the goals of treatment. (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

RELAPSED DISEASE

Clinical Question 7: What factors influence choice of first relapse therapy?

- Recommendation 7.1. Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2. All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- **Recommendation 7.3. Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) in combination with a steroid (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong),**

Hintergrund:

The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies^{53,55,58,95,107,112} as well as meta-analyses^{10,17,21,26,31} have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.⁵⁸ In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,^{55,107} elotuzumab,⁵³ carfilzomib,⁵⁸ ixazomib,⁹⁵ and panobinostat¹¹² have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data

suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.⁷⁵ Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,^{17,21,26,31,58} and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS⁵² in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,⁴⁴ number of prior therapy lines,⁹⁴ or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.⁹⁴ Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.^{9,10,24,31,60} **Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).**

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat¹¹² may also be considered.

- Recommendation 7.4. Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5. Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody–based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 7.6. ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).**

Clinical Question 8: How does risk status influence therapy in myeloma (newly diagnosed and relapse)?

- Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 8.2. Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3. Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/ performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4. In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5. In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6. In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Referenzen zur Empfehlung 7.3:

9. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al: Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 35:1312-1319, 2017
10. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* 1:455-466, 2017
17. Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 20:1-10, 2015
21. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S: Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8020)
24. Ruggeri K, Maguire A, Schmitz S, et al: Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. *Blood* 23:2103, 2015
26. Sun Z, Zheng F, Wu S, et al: Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:249-255, 2017
31. Zhang T, Wang S, Lin T, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 8:34001-34017, 2017
44. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31:1368-1374, 2017

53. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al: Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 178:896-905, 2017
55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016
58. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017
60. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017
75. Kropff M, Vogel M, Bisping G, et al: Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: A randomized phase III study. *Ann Hematol* 96:1857-1866, 2017
94. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al: Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31:115-122, 2017
95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016
107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016
112. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* 127:713-721, 2016.

National Collaborating Centre for Cancer, 2016 (last updated: 2018) [8].

Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. Full guideline February 2016.

Leitlinienorganisation/Fragestellung:

This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 8th June 2015

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- For each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.

GoR:

- ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients
- ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

All procedures were fully compliant with NICE methodology as detailed in the ‘NICE guidelines manual’ (NICE 2012).

Sonstige methodische Hinweise:

Die LL enthält zudem Empfehlungen aus NICE technology appraisals (TA), die nicht im Rahmen der LL-Entwicklung abgeleitet wurden. Sie wurden in Übereinstimmung mit den NICE-Guidelines zur Entwicklung klinischer Leitlinien in diese Leitlinie aufgenommen Die TA unterliegen einer regelmäßigen Aktualisierung.

Recommendations

Please note: NICE has a suite of technology appraisal guidance on myeloma either published or in development. These published technology appraisals (TA) cover NICE’s position in relation to primary disease treatment, salvage therapy for relapsed myeloma and consolidation/maintenance therapy after primary management. The recommendations in this guideline complement the existing technology appraisals, giving further guidance in addition to the technology appraisals where myeloma-related subgroups are not included.

6.1.1 First autologous stem cell transplantation

- Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.
- Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.

Evidence: low-moderate quality of evidence

6.1.2 Allogeneic stem cell transplantation

- Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.

- When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:
 - whether the person has chemosensitive disease
 - how many previous lines of treatment they have had
 - whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available
 - how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age
 - the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival
 - improving outcomes with other newer treatments
 - the person's understanding of the procedure and its risks and benefits.
- Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether allogeneic stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients.

No evidence was identified for the outcomes treatment related morbidity, health-related quality of life, adverse events, patient reported outcome measures and patient/carer/family acceptability

When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression free survival to be the most important quality of the evidence was very low to low for all outcomes

11 Managing relapsed myeloma

11.1 first relapse

- Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:
 - the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]
- People currently receiving bortezomib monotherapy who do not meet the criteria in the recommendation above should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 (www.nice.org.uk/TA129), based on APEX trial: Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(24):2487-2498

11.2 Second autologous stem cell transplant

- Offer a second autologous stem cell transplant to people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
 - completed re-induction therapy without disease progression and
 - had a response duration of more than 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Consider a second autologous stem cell transplant for people with relapsed myeloma who are suitable and who have:

- completed reinduction therapy without disease progression and
- had a response duration of between 12 and 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Be aware that people with relapsed myeloma are more likely to be suitable for a second autologous stem cell transplant if they have:
 - had a good response to the first autologous stem cell transplant
 - a lower International Staging System (ISS) stage
 - not had many prior treatments
 - good overall fitness, based on resilience, frailty and performance status
 - no adverse fluorescence in-situ hybridisation (FISH) results.

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression-free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether second autologous stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients with relapsed/refractory myeloma.

Of these, evidence was identified for overall survival and progression-free survival. Evidence was also reported for time to progression in one study. When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression-free survival to be the most important as these are most clinically meaningful.

There was moderate quality evidence for time to progression and very low to moderate quality evidence for overall survival and progression free survival.

11.3 Subsequent therapy

- **Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies**

Evidence: based on TA 171 Lenalidomid, NICE 2009; www.nice.org.uk/TA171

- **People currently receiving lenalidomide for the treatment of multiple myeloma, but who have not received two or more prior therapies, should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.**
- **Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib, and whose disease has progressed on the last therapy**

Based on NICE TA 338 (www.nice.org.uk/TA338)

Please Note: guidance TA338 has been updated and replaced by [NICE technology appraisal guidance 427](https://www.nice.org.uk/guidance/ta427). (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>):

- **Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse; that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.**

Information regarding genetic abnormalities

- ***FISH:*** *Thirty four studies were identified that investigated the prognostic value of FISH. Thirty one studies examined genetic abnormalities in newly diagnosed myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on patient survival (PFS and/or OS) and three studies examined genetic abnormalities in smouldering*

myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on time to progression to active myeloma.

The most common genetic abnormalities assessed were: t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), del(1p), 1q gains, del(p53) and hyperdiploidy.

(...) The Guideline Committee noted that the evidence had shown the standard risk abnormalities t(11;14) and hyperdiploidy were markers of not having high-risk disease. Because they indicate standard as opposed to high-risk disease, the group made a recommendation to consider the use of FISH to identify these markers as knowing this information can be helpful in discussing prognosis with patients.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 26.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.11.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab]

#	Suchfrage
	OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.11.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
8	(((#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Arcuri LJ, Americo AD.** Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol* 2021;100(3):725-734.
2. **Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R.** Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2020;99(6):1265-1271.
3. **Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al.** Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1-8.
4. **Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrovszky F, et al.** Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep* 2021;11(1):21916.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer: 018-035OL. 2022. [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer: 018-035OL. 2022. [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
7. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
8. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.

9. **Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al.** Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget* 2018;9(34):23704-23717.
 10. **Wang Y, Li Y, Chai Y.** Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021;49(8):3000605211038135.
- [A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-034-z

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch ausgesprochen heterogene Krebserkrankung. Erstes Ziel der Behandlung einer symptomatischen Myelompatient*in ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen bzw. der Vermeidung des Entstehens neuer Krankheitsfolgen. Dies erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Bislang ist das MM meist eine inkurable Erkrankung, die Therapie ist zum großen Teil kontinuierlich.

Das Kollektiv der Patient*innen, die mindestens vier vorherige Therapien, einschl. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.

Trotz der Fortschritte, die in den vergangenen Jahren in der Behandlung erzielt wurden, ist die Lebenserwartung von Patient*innen mit Multiplem Myelom gegenüber Gesunden (Nicht-MM-Erkrankten) weiterhin verkürzt und die Lebensqualität eingeschränkt. Patient*innen, die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär sind, haben eine mediane

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

Überlebensprognose von unter 10 Monaten. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge: Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor). Bei fortgeschrittenen Rezidiven können auch konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge: Bendamustin, Cyclophosphamid, liposomales Doxorubicin und Melphalan) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Stand des Wissens

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, mittels Zufallsbefund diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

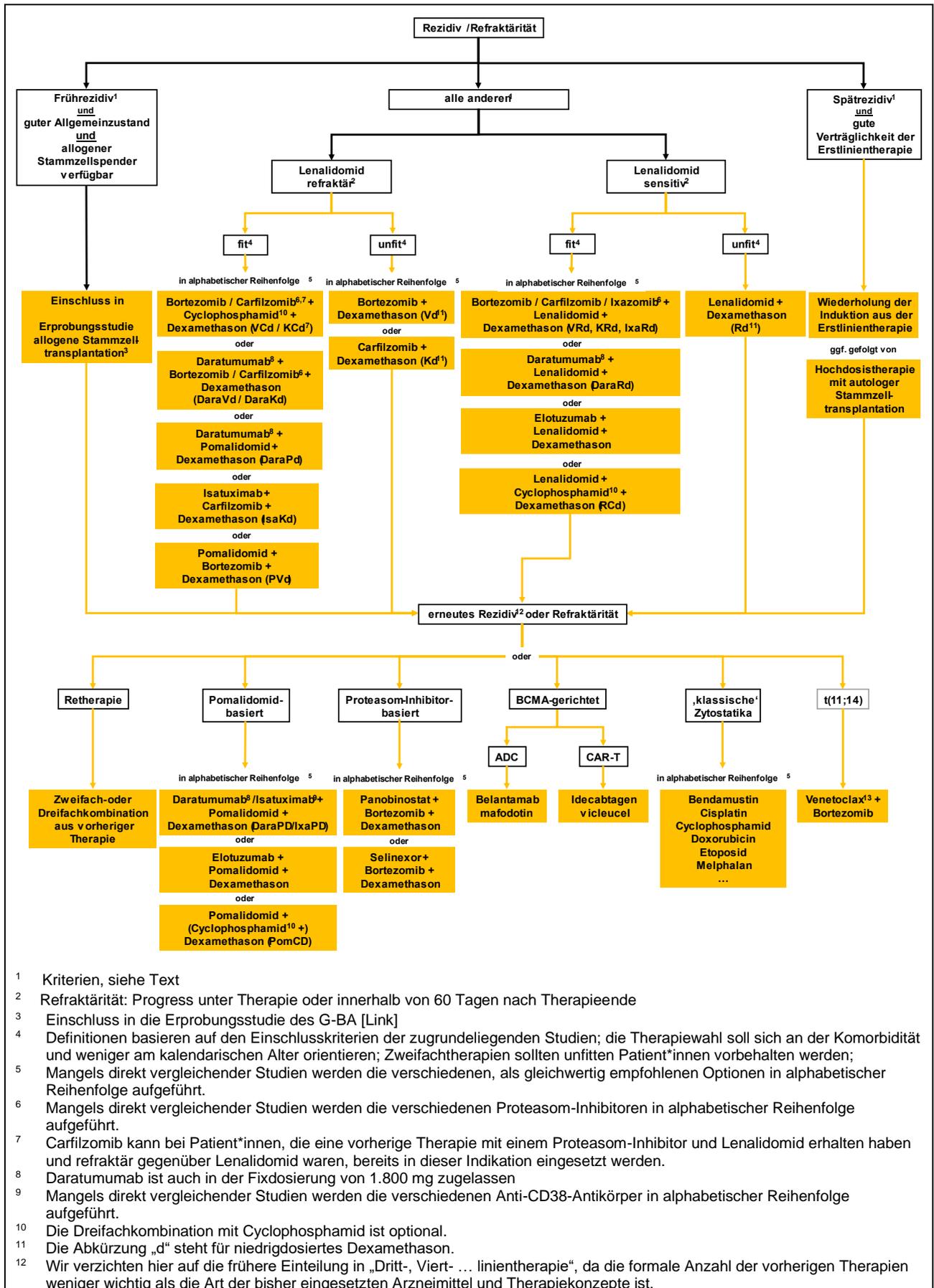
Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [3, 4].

Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelompatient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Neben der Verhinderung einer weiteren Progression ist das langfristige Ziel die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Darüber hinaus hat sich die Nomenklatur aktuell geändert: Noch vor 2 Jahren wurde eine Therapie nach Bortezomib und einem Immunmodulator als Drittlinientherapie bezeichnet. Durch die Etablierung der Kombinationen Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason und vor allem die Kombination Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason in den Standard der Erstlinientherapie muss die frühere Drittlinientherapie jetzt als Zweitlinientherapie eingesetzt und als solche bezeichnet werden. Frühere Drittlinientherapie werden heute schon in der Erst- und Zweitlinientherapie

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben</p>
<p>„verbraucht“. Transparenter ist hier eine Beschreibung der Art der Vortherapien bzw. ihre Definition anhand der <u>Substanzklassen</u> anstelle einer formalen Definition.</p> <p>Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.</p> <p>Mit Ausnahme der neuen Immuntherapeutika Idecabtagen Vicleucel und Belantamab Mafodotin werden in der Regel Kombinationstherapien aus den neuen Arzneimitteln eingesetzt,</p> <p>Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, d. h. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.</p> <p>Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab, und vice versa. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombinationen nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie, ggf. einschließlich einer Erhaltungstherapie. Eine Übersicht über die aktuellen Therapieempfehlungen gibt Abbildung 1, untere Zeile:</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms - Entwurf [1]</p>



1 Kriterien, siehe Text

2 Refraktärität: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende

3 Einschluss in die Erprobungsstudie des G-BA [Link]

4 Definitionen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; Zweifachtherapien sollten unfitten Patient*innen vorbehalten werden;

5 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen, als gleichwertig empfohlenen Optionen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

6 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Proteasom-Inhibitoren in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

7 Carfilzomib kann bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, bereits in dieser Indikation eingesetzt werden.

8 Daratumumab ist auch in der Fixdosierung von 1.800 mg zugelassen

9 Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Anti-CD38-Antikörper in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

10 Die Dreifachkombination mit Cyclophosphamid ist optional.

11 Die Abkürzung „d“ steht für niedrigdosiertes Dexamethason.

12 Wir verzichten hier auf die frühere Einteilung in „Dritt-, Viert- ... linientherapie“, da die formale Anzahl der vorherigen Therapien weniger wichtig als die Art der bisher eingesetzten Arzneimittel und Therapiekonzepte ist.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

¹³ Venetoclax/Bortezomib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Die aktuellen Daten für wirksame Therapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid.
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib oder Ixazomib
- Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus einer Vortherapie bei Patient*innen mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit;

Neue, in dieser Indikation zugelassene Substanzen und Kombinationen sind (alphabetische Reihenfolge):

- Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Patient*innen mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% [5, 6].
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [7].
- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidivierten/refraktären Patient*innen und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [8].
- Isatuximab führte bei Patient*innen mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Pomalidomid und

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben
<p>Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [9].</p> <ul style="list-style-type: none">○ Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [10].○ Pomalidomid führte in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [11]. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität.○ Selinexor/Dexamethason führte bei Patient*innen nach im Median 7 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 26% und einem Median der Remissionsdauer von 4,4 Monaten [12].○ Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 13,93 versus 9,45 Monaten [13].○ Venetoclax/Bortezomib hat bei Patient*innen mit Nachweis einer Translokation t(11;14) eine besonders hohe Wirksamkeit [14].○ Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [15], Cyclophosphamid, Doxorubicin [16] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Velcade/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation und Plasmazell-Leukämie. <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter eine immunmodulierende Substanz (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38 monoklonalen Antikörper, erhalten haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p>

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

Ja, die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im obigen Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
5. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
6. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
7. Dimopoulos M, Dytfield D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
8. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: decabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

9. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
10. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
11. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:781-794, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
12. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
13. 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* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
14. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, Abstract 84, Blood 138 Suppl 1, 2021.* <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
15. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben

16. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)