



# 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

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekostenermittlung .....	27
4. Verfahrensablauf.....	27
5. Beschluss .....	29
6. Anhang .....	39
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	39
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>46</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	46
2. Bewertungsentscheidung.....	46
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	46
2.2 Nutzenbewertung.....	46
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>47</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	54
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	54

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	56
5.1	Stellungnahme der Stemline Therapeutics B.V.....	56
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	89
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	105
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	125
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG .....	131
5.6	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	139
5.7	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	153
5.8	Stellungnahme des vfa .....	159
5.9	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) .....	166
5.10	Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG .....	183
5.11	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	198
	<b>D. Anlagen .....</b>	<b>210</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	210
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	230

## **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. 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](http://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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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<sup>1</sup> 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 Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.03.2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

---

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

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:**

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin  
*oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

#### 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. Für das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms sind unabhängig von der Therapielinie neben Selinexor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich 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, Teclistamab<sup>2</sup> und Vincristin.

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

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 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:
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
  - Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021
  - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022 und vom 15. September 2022
  - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
  - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016
  - Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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.

Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der

---

<sup>2</sup> Derzeit in Deutschland nicht verfügbar

bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. September 2022 für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason und für die Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Auch diese beiden Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Diese Kombination wird ebenfalls als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021).

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden.

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu.

Die Kombinationstherapie aus Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie ebenfalls kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Demnach werden die Kombinationstherapien Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason, Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason, Isatuximab + Carfilzomib

+ Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason jeweils nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz sind Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Melphalan Flufenamid in Kombination mit Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die folgenden Kombinationen gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

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.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selinexor wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie BOSTON zugrunde. In der Studie wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason verglichen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 Vortherapien. Insgesamt 402 Patientinnen und Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 195, Kontrollarm: N = 207). Die Stratifizierung erfolgte nach den überarbeiteten Internationalen Staging Systems (R-ISS) bei Screening (I/II vs. III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. > 1) und einer vorangegangenen Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor (Nein vs. Ja).

Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 aufweisen, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwies. Die Patientinnen und Patienten durften eine Bortezomib-Therapie in der Vergangenheit nicht aufgrund einer Toxizität (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) abgebrochen haben. Zudem mussten vor Beginn mit der Studienmedikation mindestens 6 Monate seit der letzten Bortezomib-Therapie vergangen sein. Etwa 70 % der Studienpopulation (69 % im Interventionsarm, 70% im Kontrollarm) wurde zuvor bereits mit Bortezomib behandelt. Bei 9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 14 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm bestand dabei eine Refraktarität gegenüber der vorherigen Bortezomib-Therapie.

Die Patientinnen und Patienten der Studie BOSTON wurden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Rückzug der Einverständniserklärung, Tod oder bis zum Studienende behandelt.

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in 5-Wochen-Zyklen entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation von Selinexor.

Die Behandlung im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason erfolgte für 8 Zyklen gemäß Fachinformation. Im Anschluss wurden die Patientinnen und Patienten im 5-Wochen-Zyklus weiterbehandelt.

Die Studie BOSTON startete im Juni 2017 und ist seit Juni 2022 beendet. Sie wurde an 123 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten europäischer Abstammung (83 % im Prüfarm, 80 % im Kontrollarm) waren.

Im Dossier liegen insgesamt drei Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 15. Februar 2021 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anforderung durch CHMP)
- Datenschnitt vom 22. März 2022 mit Daten zur Mortalität (Anforderung durch CHMP)
- Datenschnitt vom 5. Juni 2022 mit Daten zu Nebenwirkungen (Erhebung aufgrund des Studienendes)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass zu diesen Datenschnitten jeweils ausschließlich die bereits im Dossier vorgelegten Endpunkte erhoben wurden. Vor diesem Hintergrund werden für die vorliegende Bewertung Daten zur Mortalität aus dem Datenschnitt vom 22. März 2022, Daten zur Morbidität und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Datenschnitt vom 15. Februar 2021 sowie Daten zu den Nebenwirkungen aus dem Datenschnitt vom 5. Juli 2022 herangezogen.

### Zum Kontrollarm der Studie BOSTON

Die Behandlung im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason entsprach nicht für alle Patientinnen und Patienten den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib. Gemäß Fachinformation ist Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit progressivem, multiplem Myelom indiziert, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. Die Behandlung soll demnach für 4 Zyklen erfolgen, bei Ansprechen oder dem Erreichen einer stabilen Erkrankung kann die Kombination für maximal 4 weitere Zyklen gegeben werden.

Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung einer Stammzelltransplantation war kein Einschlusskriterium der Studie BOSTON. Etwa 35 % der Patientinnen und Patienten in der Studie waren mit einer Stammzelltransplantation vortherapiert. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich keine detaillierten Angaben vor. Auch legte der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Angaben hinsichtlich einer Nicht-Eignung für eine Stammzelltransplantation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation nach, welche sich auf den Beginn der Studie BOSTON beziehen und daher nicht geeignet sind, die potenzielle Eignung für eine Stammzelltherapie in einer früheren Therapielinie einzuschätzen.

Zudem konnten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie BOSTON für mehr als 8 Zyklen behandelt werden. Im Dossier lagen keine Informationen darüber vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die mehr als 8 Zyklen Bortezomib + Dexamethason erhalten haben. Diese Daten hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit über 8 Zyklen einer Bortezomib-haltigen Therapie behandelt wurden, lag im Vergleichsarm der Studie BOSTON höher als im Interventionsarm (65 % vs. 39 %). Allerdings umfasste der Vergleichsarm auch Patientinnen und Patienten, die als Folgetherapie im Rahmen eines Treatments Switchings (Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm in den Interventionsarm) Bortezomib erhalten haben (34 %).

In der deutschen S3-Leitlinie<sup>3</sup> wird eine Re-Therapie von Bortezomib für Patientinnen und Patienten empfohlen, bei denen nach Beendigung der vorausgegangenen Therapie für mindestens 12 Monate eine partielle Remission (PR), sehr gute PR oder komplette Remission (CR) anhielt sowie eine gute Verträglichkeit der vorherigen Therapie vorlag. Dagegen wird bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv eine Umstellung des Therapieregimes in der S3-Leitlinie empfohlen. Auch die klinischen Experten empfehlen im Rahmen des

---

<sup>3</sup> Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2023]

Stellungnahmeverfahrens bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, bei Vorbehandlung mit Bortezomib vor allem Carfilzomib.

Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass im Vergleichsarm aufgrund des Treatment Switching überwiegend die Kombinationstherapie aus Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Bortezomib-haltige Folgetherapie eingesetzt wurde, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm überwiegend Bortezomib-freie Folgetherapien erhielten.

Das in der Studie BOSTON erlaubte Treatment Switching fand entsprechend der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in allen untersuchten Subgruppen (nach Geschlecht, Alter und R-ISS) bereits zu einem frühen Zeitpunkt statt, sodass die Interpretierbarkeit der vorgelegten Ergebnisse erschwert ist.

Insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die auf eine Selinexor-haltige Therapie wechselten, sowie aufgrund des frühen Zeitpunktes des Behandlungswechsels sind die Ergebnisse der Studie BOSTON als erheblich verzerrt anzusehen. Die klinischen Experten begründen das aus ihrer Sicht hohe Verzerrungspotential im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weiterhin damit, dass für einen Großteil der in die Studie BOSTON eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch aufgrund einer Bortezomib-Vortherapie, das im Kontrollarm eingesetzte und weitgehend nicht fachinformationskonform verabreichte Regime aus Bortezomib und Dexamethason aus den zuvor genannten Gründen, nicht geeignet war.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

In der Studie BOSTON ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason feststellen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist aufgrund der obenstehend genannten Gründe als erheblich verzerrt anzusehen.

Zudem geht aus den Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) hervor: Für ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason, während für jüngere Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter negativer Effekt vorliegt. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.

Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.

Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Grundsätzlich können beide Operationalisierungen geeignet sein, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im vorliegenden Fall sind jedoch beide Auswertungsmethoden aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht geeignet.

Im Interventionsarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 5-Wochen Zyklus. Im Kontrollarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 3-Wochen-Zyklus, bzw. ab dem 9. Zyklus am 1. Tag eines jeden 5-Wochen-Zyklus. Somit ergeben sich bis Woche 21 lediglich 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, aber 7 Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm, was zu Verzerrungen führen kann.

Vor diesem Hintergrund wären zur Ableitung eines Zusatznutzens zusätzliche Analysen mit gleicher Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen erforderlich gewesen, die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jedoch nicht vorgelegt hat.

Die vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CIPN20 sind somit nicht bewertbar.

### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wird in der Studie BOSTON mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine bewertbaren Daten vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE sowie schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Spezifische UE*

Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Katarakt (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen zum Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Hinsichtlich des spezifischen UE periphere Neuropathien liegt eine diskrepante Operationalisierung im Dossier im Vergleich zum Studienbericht vor. Im Studienbericht wurden die peripheren Neuropathien durch ein Synonym Recoded Preferred Term operationalisiert, während im Dossier eine Codierung über Dictionary-Derived Terms erfolgte. Eine Begründung für die Abweichung vom präspezifizierten Vorgehen wurde nicht vorgelegt. Auch im Stellungnahmeverfahren konnten diese Unklarheiten nicht ausgeräumt werden. Die Ergebnisse zum spezifischen UE periphere Neuropathien werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt.

In der Gesamtschau der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie bei spezifischen UE für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason. Diese Nachteile werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Beim Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich dagegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie BOSTON Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der abgeschlossenen Studie wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist als erheblich verzerrt anzusehen.

Dem liegt insbesondere ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie mit einem Behandlungswechsel auf eine Selinexor-haltige Therapie zu einem frühen Zeitpunkt zugrunde. Zudem bestehen Zweifel daran, inwieweit das angewandte Bortezomib-haltige Therapieregime in der vorliegenden Therapiesituation, in der ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits eine Bortezomib-Vortherapie erhalten hat, geeignet war.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse liegen ausschließlich Nachteile für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor, die in der Zunahme von Nebenwirkungen bestehen.

Diese Nachteile weisen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden folgende Kombinationstherapien bestimmt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin  
*oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie BOSTON zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist als erheblich verzerrt anzusehen.

Dem liegt insbesondere ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie mit einem Behandlungswechsel auf eine Selinexor-haltige Therapie zu einem frühen Zeitpunkt zugrunde. Zudem bestehen Zweifel daran, inwieweit das angewandte Bortezomib-haltige Therapieregime in der vorliegenden Therapiesituation, in der ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits eine Bortezomib-Vorthherapie erhalten hat, geeignet war.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und

gesundheitsbezogener Lebensqualität sind aufgrund sehr unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie bei spezifischen UE. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse liegen ausschließlich Nachteile für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor, die in der Zunahme von Nebenwirkungen bestehen.

Diese Nachteile weisen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

### Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

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

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Daratumumab (15. September 2022)) zugrunde gelegt. Die Zahlen lagen bereits bei weiteren Beschlüssen zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde (Beschlüsse zu Ixazomib vom 21. April 2022, Carfilzomib vom 15. Juli 2021, 15. Februar 2018; Erstbeschluss zu Daratumumab vom 15. Februar 2018 und Beschluss zu Elotuzumab vom 1. Dezember 2016). Eine Aktualisierung der Datengrundlage insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation wird als erforderlich angesehen.

## **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: 6. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 Multiplen Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

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.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib</i>				
Selinexor	Tag 1, 8, 15, 22, 29 35 - Tage Zyklus	10,4	5	52,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30 35 Tage Zyklus	10,4	10	104,0
Bortezomib	Tag 1, 8, 15, 22 35 - Tage Zyklus	10,4	4	41,6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	23 Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	24 Tag 4 21 - Tage Zyklus	8,0	1	8,0
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	25 Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	4,0 – 8,0	4	16,0 – 32,0
Dexamethason	26 Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4,0 – 8,0	8	32,0 – 64,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	27 <u>1. -12.</u> Zyklus 28 Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 29 <u>ab 13.</u> Zyklus 30 Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	31 <u>1. -12.</u> Zyklus 6	32 <u>1.</u> Jahr 76,0
Lenalidomid	33 Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	34 Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	35 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)	<u>1. Jahr</u> 29,0 <sup>4</sup>

<sup>4</sup> 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
			2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	
<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	36 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 <sup>4</sup>
<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	37 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	38 Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	39 <u>1. - 4. Zyklus</u> 40 Tag 1 - 4, 9 - 12, 41 17 - 20 42 <u>ab 5. Zyklus</u> 43 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

#### 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>5</sup>.

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib</i>					
Selinexor	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	52,0	260,0 x 20 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104,0 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	41,6	41,6 x 2,5 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	30 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16,0 – 32,0	16 x 2,5 mg - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32,0 – 64,0	32 x 20 mg – 64 x 20 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg	<u>1. Jahr</u> 76,0	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
	<u>danach</u> 27 mg/m <sup>2</sup>	<u>danach</u> 51,3 mg	<u>danach</u> 1 x 60 mg		

<sup>5</sup> 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
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>					
Carfilzomib	1. Zyklus Tag <u>1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  danach 56 mg/m <sup>2</sup>	1. Zyklus Tag <u>1, 2</u> 38 mg  danach 106,4 mg	1. Zyklus Tag <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	1. Jahr 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 <sup>2</sup>	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>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</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg  <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus</u> <u>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	1. Jahr 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>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

#### Kosten:

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Selinexor 20 mg	20 FTA	10 954,09 €	2,00 €	1 066,80 €	9 885,29 €
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,33 €	2,00 €	8,26 €	175,07 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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 €

<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	20 TAB	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	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 <sup>6</sup>	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 <sup>6</sup>	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 <sup>6</sup> <small>Fehler! Textmarke nicht definiert.</small>	100 TAB	123,37 €	2,00 €	8,87 €	112,50 €
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					

Stand Lauer-Tabax: 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. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>7</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation<sup>8</sup></i>					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € <sup>6</sup> 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	1. Jahr 23	1. Jahr 85,56 €
Paracetamol <sup>9</sup> 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	1. Jahr 23	1. Jahr 3,62 € - 6,92 €
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	1. Jahr 44	1. Jahr 145,91 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation<sup>8</sup></i>					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € <sup>6</sup> 50 x 20 mg	116,85 € [2,00 €; 0,00 €]	2,34 €	1. Jahr 21	1. Jahr 49,08 €
Paracetamol <sup>9</sup> 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	1. Jahr 21	1. Jahr 3,31 € - 6,32 €
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					

<sup>7</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

<sup>8</sup> Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

<sup>9</sup> 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>7</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>Prämedikation<sup>10</sup></i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € <sup>6</sup> 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	1. Jahr 30	<u>1.</u> 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 € <sup>6</sup> 100 x 20 mg	17,45 € [2,00 €; 0,70 €]	0,17 €	1. Jahr 30	1. Jahr 5,24 €
Paracetamol <sup>9</sup> 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	1. Jahr 30	1. Jahr 4,73 € - 9,03 €-
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, 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 erforderlich<sup>11</sup>. 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.

<sup>10</sup> Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

<sup>11</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

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

### **2.5 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 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.

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 23. 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.

Mit Schreiben vom 7. Februar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Februar 2023 übermittelt.

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

AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023 7. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
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  
gemäß  
Der Vorsitzende

§ 91

SGB

Bundesausschuss  
V

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. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und 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 12.04.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zu Nutzenbewertung von Selinexor gemäß dem Beschluss vom 16. März 2023 zu dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Selinexor

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 26.04.2023 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):**

Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin  
*oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>12</sup>

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE und SUE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.

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

### Studie BOSTON

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert, Phase 3

Vergleich: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason **vs.**  
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Datenschnitt: Datenschnitt vom 15. Februar 2021, Datenschnitt vom 22. März 2022 sowie  
Datenschnitt vom 5. Juni 2022

---

<sup>12</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-100) und dem Addendum (A23-09), sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 22. März 2022)</b>					
	195	36,7 [31,7; n. b.] 74 (38,0)	207	n. e. [26,9; n. b.] 83 (40,1)	0,93 [0,67; 1,27] 0,633

## Morbidität

Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (Datenschnitt vom 15. Februar 2021)<sup>b</sup></b>					
	195	13,24 [11,73; 23,43] 92 (47,2)	207	9,46 [8,11; 10,78] 137 (66,2)	0,71 [0,54; 0,93] 0,0124 AD: + 3,78 Monate
<b>Symptomatik</b>					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Keine geeigneten Daten				
EORTC QLQ-CIPN20	Keine geeigneten Daten				
<b>Gesundheitszustand</b>					
EQ-5D VAS	Keine geeigneten Daten				

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Keine geeigneten Daten
---------------------------------	------------------------

## Nebenwirkungen

(Datenschnitt vom 5. Juni 2022)

Endpunkt	Selinexor Bortezomib Dexamethason		+ Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b>					
	195	– 194 (99,5)	204	– 198 (97,1)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	195	– 109 (55,9)	204	– 79 (38,7)	1,44 [1,17; 1,79] < 0,001
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	195	– 169 (86,7)	204	– 128 (62,7)	1,38 [1,23; 1,56] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	195	– 42 (21,5)	204	– 35 (17,2)	1,26 [0,84; 1,88] 0,275
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 35 (17,9)	204	– 7 (3,4)	5,23 [2,38; 11,50] < 0,001
Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	Keine geeigneten Daten				
Katarakt (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 22 (11,3)	204	– 4 (2,0)	5,75 [2,02; 16,40] < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, UEs)	195	– 35 (17,9)	204	– 16 (7,8)	2,29 [1,31; 4,00] 0,003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	195	– 14 (7,2)	204	– 5 (2,5)	2,93 [1,08; 7,98] 0,027
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 96 (49,2)	204	– 48 (23,5)	2,09 [1,57; 2,78] < 0,001

Endpunkt	Selinexor Bortezomib Dexamethason		+ Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 65 (33,3)	204	– 36 (17,6)	1,89 [1,32; 2,70] < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 50 (25,6)	204	– 16 (7,8)	3,27 [1,93; 5,54] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 43 (22,1)	204	– 17 (8,3)	2,65 [1,56; 4,48] < 0,001
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Daten aus dem Modul 4 des Dossiers <sup>c</sup> Berechnung des IQWiG (Effektschätzung, 95 %-KI und p-Wert)					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

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

Erwachsene mit multipltem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

ca. 4700 – 7000 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: 6. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 Multiplen 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 multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Selinexor	128 508,77 €
Dexamethason	243,05 €
Bortezomib	7 282,91 €
Gesamt	136 034,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>	
Bortezomib	5 602,24 €
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	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 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
<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>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>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	312,48 €
Gesamt	1 087,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	41,6	4 160 €

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	Lösung mit monoklonalen Antikörpern		ab 3. Zyklus: 2		

## 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 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, eingesetzt werden können:

### Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

- 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer  
gemäß  
Der Vorsitzende

§ 91

SGB

Bundesausschuss  
V

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### 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 einer Vortherapie,  
Kombination mit Bortezomib und 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 12.04.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selinexor gemäß dem Beschluss vom 16. März 2023 zu dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Selinexor**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):

Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

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 mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-100) und dem Addendum (A23-09), sofern nicht anders indiziert.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE und SUE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.

#### 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

#### Studie BOSTON

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert, Phase 3

Vergleich: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vs. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Datenschnitt: Datenschnitt vom 15. Februar 2021, Datenschnitt vom 22. März 2022 sowie Datenschnitt vom 5. Juni 2022

#### Mortalität

Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 22. März 2022)</b>					
	195	36,7 [31,7; n. b.] 74 (38,0)	207	n. e. [26,9; n. b.] 83 (40,1)	0,93 [0,67; 1,27] 0,633

#### Morbidität

Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (Datenschnitt vom 15. Februar 2021)<sup>b</sup></b>					
	195	13,24 [11,73; 23,43] 92 (47,2)	207	9,46 [8,11; 10,78] 137 (66,2)	0,71 [0,54; 0,93] 0,0124 AD: + 3,78 Monate

#### Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Keine geeigneten Daten
EORTC QLQ-CIPN20	Keine geeigneten Daten
Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	Keine geeigneten Daten



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	Keine geeigneten Daten
-----------------------------------	------------------------

### Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 5. Juni 2022)

Endpunkt	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b>					
	195	– 194 (99,5)	204	– 198 (97,1)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	195	– 109 (55,9)	204	– 79 (38,7)	1,44 [1,17; 1,79] < 0,001
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	195	– 169 (86,7)	204	– 128 (62,7)	1,38 [1,23; 1,56] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	195	– 42 (21,5)	204	– 35 (17,2)	1,26 [0,84; 1,88] 0,275
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 35 (17,9)	204	– 7 (3,4)	5,23 [2,38; 11,50] < 0,001
Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	Keine geeigneten Daten				
Katarakt (PT, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 22 (11,3)	204	– 4 (2,0)	5,75 [2,02; 16,40] < 0,001
Herzkrankungen (SOC, UEs)	195	– 35 (17,9)	204	– 16 (7,8)	2,29 [1,31; 4,00] 0,003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	195	– 14 (7,2)	204	– 5 (2,5)	2,93 [1,08; 7,98] 0,027
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 96 (49,2)	204	– 48 (23,5)	2,09 [1,57; 2,78] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 65 (33,3)	204	– 36 (17,6)	1,89 [1,32; 2,70] < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 50 (25,6)	204	– 16 (7,8)	3,27 [1,93; 5,54] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	195	– 43 (22,1)	204	– 17 (8,3)	2,65 [1,56; 4,48] < 0,001



- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Daten aus dem Modul 4 des Dossiers
- c Berechnung des IQWiG (Effektschätzung, 95 %-KI und p-Wert)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC-QLQ-CIPN20 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

ca. 4 700 bis 7 000 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: 6. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<b>Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>	
Selinexor	128 508,77 €
Dexamethason	243,05 €
Bortezomib	7 282,91 €
Gesamt	136 034,73 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</b>	
Bortezomib	5 602,24 €
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	17 454,00 €
Gesamt	23 056,24 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>	
Bortezomib	2 801,12 € – 5 602,24 €
Dexamethason	104,10 € – 168,90 €
Gesamt	2 905,22 € – 5 771,14 €
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>	
Carfilzomib	76 695,24 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	193,44 €
Gesamt	77 663,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>	
Carfilzomib	144 716,22 €
Dexamethason	243,05 €
Gesamt	144 959,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €



### Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab	128 183,14 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	107,88 €
Gesamt	129 065,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	341,49 € – 344,80 €

### Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Daratumumab	117 036,78 €
Bortezomib	5 602,24 €
Dexamethason	147,23 €
Gesamt	122 786,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	292,01 € – 295,02 €

### Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab	84 540,00 €
Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	185,70 €
Gesamt	85 500,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	359,57 € – 363,88 €

### Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Lenalidomid	774,93 €
Dexamethason	312,48 €
Gesamt	1 087,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b>Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	41,6	4 160 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8	800 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16 – 32	1 600 € – 3 200 €
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	7 600 €



### Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

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

### Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32	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	3 000 €
------------	---	-------	--	----	---------

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 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

– 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](http://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](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 24. Februar 2023 übermittelt.

### **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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und 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-863)

### Modul 1

(PDF 337,94 kB)

### Modul 2

(PDF 432,49 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,50 MB)

### Modul 4A

(PDF 20,28 MB)

### Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 7,53 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,29 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selinexor (Nexpovio)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/886/>

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multipl. Myelom (mind. 1. Vortherapie, Kombination mit Bortezomib, Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Stand der Information: Oktober 2021

*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 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 906,55 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 Ärztesgesellschaften 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](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selinexor - 2022-10-01-D-863*). 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 beigefügt 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](mailto: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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/886/>

02.01.2023 - Seite 3 von 4

## 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 Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Stemline Therapeutics B.V.	23.01.2023/ 10.02.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	23.01.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.01.2023
Amgen GmbH	23.01.2023
Roche Pharma AG	23.01.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.01.2023
Janssen-Cilag GmbH	23.01.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	23.01.2023
DGHO, DSMM, GMMG	24.01.2023
Takeda GmbH	25.01.2023

### 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
<b>Stemline Therapeutics B.V.</b>						
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
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>						
Herr Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Dr. Gärtner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Oncopeptides AB</b>						
Herr Dr. Singer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Sager	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Amgen GmbH</b>						
Frau Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
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 der Stemline Therapeutics B.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Multiples Myelom nach mindestens einer Vortherapie)
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> 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 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 vier Vortherapien).</p> <p>Diese schriftliche Stellungnahme bezieht sich insbesondere auf das Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie. Am 02.01.2023 hat der G-BA das dazugehörige Dossier sowie die Dossierbewertung des IQWiG veröffentlicht.</p> <p><u>Hintergrund zu Selinexor</u> 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 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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekte mit Proteasom-inhibitoren und 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. Das multiple Myelom ist multiklonal und entwickelt daher schnell „Escape“-Mechanismen, die bisherige Therapieoptionen unwirksam machen und zu wiederholten Rezidiven führen [7, 8]. Auch bereits in frühen Therapielinien müssen in immer kürzeren Abständen neue Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen angewandt werden, um die Patienten erneut in Remission zu bringen [9].</p> <p>Der Einsatz von Selinexor als neue Wirkstoffklasse kann hier den Refraktäritäten der Patienten entgegenwirken und stellt einen bedeutsamen Beitrag zur Therapielandschaft des Multiplen Myeloms dar. In einer Rezidivsituation wird regelhaft ein Wechsel der Substanzklassen empfohlen [10, 11]. Als dringend benötigte Erweiterung der 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 auch bereits Einzug in die aktuelle S3-Leitlinie gefunden [11-13]. Das gilt sowohl für Patienten nach einer Vortherapie, aber auch für Patienten in späteren Therapielinien.</p> <p>Insgesamt steht mit Selinexor bereits ab der zweiten Behandlungslinie eine völlig neue Wirkstoffklasse zur Verfügung, mit der vom Patienten erworbenen Resistenzen begegnet werden kann, sodass auch Folge-therapien wieder wirksam werden und effektiv eingesetzt werden können.</p>	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Dossierbewertung des IQWiG</u> 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"><li>1. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</li><li>2. Ergebnisse zum Gesamtüberleben</li><li>3. Dosisreduktion</li><li>4. Auswertungen der peripheren Neuropathie</li><li>5. Gesamtaussage zum Zusatznutzen</li><li>6. Auswertung der patientenberichteten Endpunkte</li><li>7. Herangezogene Datenschnitte</li></ol> <p>Nachfolgend wird detailliert zu den oben genannten Punkten Stellung genommen. Die dargestellten ergänzenden Auswertungen sind Auszüge aus der angehängten vollständigen Ergebnisdarstellung [14].</p> <p>Zusammenfassend möchte Stemline betonen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die vorgestellten Subgruppenanalysen der Studie BOSTON nach geographischen Regionen eine Übertragbarkeit für einen großen Teil der Studienpopulation auf die deutsche Versorgungsrealität ermöglichen,</li><li>• die Subgruppe EU/GB/NA (Europäische Union/Großbritannien/Nordamerika mit den Ländern:</li></ul>	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien; Großbritannien, USA, Kanada) einen Vorteil für Selinexor im Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zeigt, der auch für deutsche Patienten zu erwarten ist,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Überlebensvorteil durch weitere Analysen validiert wurde,</li> <li>• auch im Anwendungsgebiet von Selinexor zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach vier Vortherapien deutliche Vorteile im Gesamtüberleben im Vergleich zur zVT bestehen (siehe Stellungnahme von Stemline zu Verfahren D-864)</li> <li>• Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von peripheren Neuropathien deutlich und klinisch relevant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) vermindert,</li> <li>• die vorgelegten Daten in der Gesamtschau einen Zusatznutzen von Selinexor gegenüber der zVT rechtfertigen.</li> </ul>	
<p><u>1. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</u>            Das IQWiG merkt an, dass die Ergebnisse der BOSTON nicht vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. In der Begründung dazu unterscheiden sich jedoch die Positionen des IQWiG und von Stemline. Zur (fehlenden) Übertragbarkeit merkt das IQWiG insbesondere folgende Punkte an:</p> <p>a) Anteil der Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b) Folgetherapien c) Auswahl der Länder in der Subgruppe der Region EU/GB/NA d) Behandlung mit Bortezomib im Komparatorarm</p> <p>Auf diese Punkte geht Stemline nachfolgend ein, wobei zu a) und b) auch die Subgruppe der Region EU/GB/NA, die den deutschen Versorgungskontext am besten widerspiegelt, diskutiert wird.</p> <p><u>a) Anteil der Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation</u> Der Anmerkung des IQWiG nach ist der Anteil der Patienten aus der Studie BOSTON mit einer vorherigen Stammzelltransplantation zu gering für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Stemline kann diese Position des IQWiG nicht nachvollziehen, da mehrere Quellen Transplantationsraten zwischen 25 % und 30 % für Erstlinienpatienten in Deutschland berichten; 28 % bei der Registerplattform MYRIAM [15], 25 % bei dem Krebsregister Baden-Württemberg [16] und 30 % für Patienten unter 65 Jahren bei dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation [17]. Aus der Sicht von Stemline entspricht das Gesamt-Patientenkollektiv der Studie BOSTON mit einer Rate vorangegangener Stammzelltransplantationen von 34 % sehr gut dem deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Stemline hat weitere Auswertungen zu der Subgruppe EU/GB/NA vorgenommen, um die Aussage für eine Übertragbarkeit der Daten der gewählten Subgruppe auf den deutschen Versorgungskontext weiter zu festigen. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer Stammzelltransplantation in der Subgruppe EU/GB/NA höher liegt als beim Rest der Welt (RoW). Mit einem Anteil von 42 % geht Stemline nun davon aus, dass der Anteil der Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation die Übertragbarkeit erneut bekräftigt.</p>	<p>Die Behandlung im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason entsprach nicht für alle Patientinnen und Patienten den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib. Gemäß Fachinformation ist Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit progressivem, multiplem Myelom indiziert, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. Die Behandlung soll demnach für 4 Zyklen erfolgen, bei Ansprechen oder dem Erreichen einer stabilen Erkrankung kann die Kombination für maximal 4 weitere Zyklen gegeben werden.</p> <p>Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung einer Stammzelltransplantation war kein Einschlusskriterium der Studie BOSTON. Etwa 35 % der Patientinnen und Patienten in der Studie waren mit einer Stammzelltransplantation vorhertherapiert. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich keine detaillierten Angaben vor. Auch legte der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Angaben hinsichtlich einer Nicht-Eignung für eine Stammzelltransplantation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Tabelle: Auswertung zum Anteil der Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>N</th> <th>n (Patienten mit Stammzelltransplantation)</th> <th>Anteil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EU/GB/NA</td> <td>255</td> <td>108</td> <td>42,4 %</td> </tr> <tr> <td>RoW</td> <td>147</td> <td>31</td> <td>21,1 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gründe für die nicht durchgeführte Stammzelltransplantation lassen sich den Baseline-Charakteristika entnehmen. So hatten in der Gesamtpopulation der BOSTON 12,5 % der Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation einen ECOG-Status von 2 und 43,3 % die Zuweisung zur Gruppe „frail“, wohingegen Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation nur zu 2,2 % einen ECOG-Status von 2 hatten und nur 11,5 % „frail“ waren. Daraus lässt sich schließen, dass die Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation aufgrund ihres physischen Zustands auch nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kamen. Dabei ist es nicht maßgeblich, dass die Nicht-Eignung für die Stammzelltransplantation kein Einschlusskriterium war.</p> <p><b>b) Folgetherapien</b>            Auch die Folgetherapien sprechen aus Sicht von Stemline für eine Übertragbarkeit der Daten der gewählten Subgruppe EU/GB/NA auf den deutschen Versorgungskontext. Es wurden ergänzende Auswertungen durchgeführt, die zeigen, dass die bei Rezidiven eingesetzten Regime in der Subgruppe EU/GB/NA, größtenteils auch so für deutsche Patienten zu erwarten wären und dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Dies kann der nachfolgenden Tabelle entnommen werden. Diese Folgetherapien in der Subgruppe EU/GB/NA decken sich auch</p>				Subgruppe	N	n (Patienten mit Stammzelltransplantation)	Anteil	EU/GB/NA	255	108	42,4 %	RoW	147	31	21,1 %	<p>nach, welche sich auf den Beginn der Studie BOSTON beziehen und daher nicht geeignet sind, die potenzielle Eignung für eine Stammzelltherapie in einer früheren Therapielinie einzuschätzen.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe	N	n (Patienten mit Stammzelltransplantation)	Anteil													
EU/GB/NA	255	108	42,4 %													
RoW	147	31	21,1 %													

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																											
<p>weitestgehend mit der vom G-BA aktuell festgelegten zVT für Patienten nach drei und vier Vortherapien [18, 19].</p> <p>Tabelle: Darstellung der zehn am häufigsten verwendeten Regime in den ersten drei Folgetherapien für die Subgruppe EU/GB/NA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">1. Folgetherapie</th> <th colspan="2">2. Folgetherapie</th> <th colspan="2">3. Folgetherapie</th> </tr> <tr> <th>Regime</th> <th>n/N (%)</th> <th>Regime</th> <th>n/N (%)</th> <th>Regime</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rd</td> <td>34/125 (27,20 %)</td> <td>Pd</td> <td>9/49 (18,37 %)</td> <td>Pd</td> <td>5/26 (19,23 %)</td> </tr> <tr> <td>DRd</td> <td>17/125 (13,60 %)</td> <td>D</td> <td>8/49 (16,33 %)</td> <td>Auto SCT</td> <td>3/37 (11,54 %)</td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td>10/125 (8,00 %)</td> <td>DRd</td> <td>4/49 (8,16 %)</td> <td>Dd</td> <td>3/37 (11,54 %)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>7/125 (5,60 %)</td> <td>IxaRd</td> <td>3/49 (6,12 %)</td> <td>Kd</td> <td>2/37 (7,69 %)</td> </tr> <tr> <td>DPd</td> <td>6/125 (4,80 %)</td> <td>Rd</td> <td>2/49 (4,08 %)</td> <td>Chemo</td> <td>2/37 (7,69 %)</td> </tr> <tr> <td>Kd</td> <td>6/125 (4,80 %)</td> <td>DPd</td> <td>2/49 (4,08 %)</td> <td>PCd</td> <td>2/37 (7,69 %)</td> </tr> <tr> <td>KRd</td> <td>6/125 (4,80 %)</td> <td>Kd</td> <td>2/49 (4,08 %)</td> <td>DVd</td> <td>2/37 (7,69 %)</td> </tr> <tr> <td>IxaRd</td> <td>5/125 (4,00 %)</td> <td>Chemo</td> <td>2/49 (4,08 %)</td> <td>EloPd</td> <td>1/37 (3,85 %)</td> </tr> <tr> <td>R</td> <td>5/125 (4,00 %)</td> <td>PCd</td> <td>2/49 (4,08 %)</td> <td>BB2121</td> <td>1/37 (3,85 %)</td> </tr> <tr> <td>DVd</td> <td>4/125 (3,20 %)</td> <td>KRd</td> <td>1/49 (4,08 %)</td> <td>DPCd</td> <td>1/37 (3,85 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auto SCT: Autologe Stammzelltransplantation, BB2121: Idecabtagene Vicleucel, BpD: Bendamustin + Pomalidomid + Dexamethason Chemo: Chemotherapie-Regime, D: Daratumumab-Monotherapie, DPd: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason, DPCd: Daratumumab + Pomalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, DRd: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, DVd: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason, IxaRd: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason, KCd: Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Kd: Carfilzomib + Dexamethason, KRd: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason, PCd: Pomalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Pd: Pomalidomid + Dexamethason, R: Lenalidomid-Monotherapie, Rd: Lenalidomid + Dexamethason</p>						1. Folgetherapie		2. Folgetherapie		3. Folgetherapie		Regime	n/N (%)	Regime	n/N (%)	Regime	n/N (%)	Rd	34/125 (27,20 %)	Pd	9/49 (18,37 %)	Pd	5/26 (19,23 %)	DRd	17/125 (13,60 %)	D	8/49 (16,33 %)	Auto SCT	3/37 (11,54 %)	Pd	10/125 (8,00 %)	DRd	4/49 (8,16 %)	Dd	3/37 (11,54 %)	D	7/125 (5,60 %)	IxaRd	3/49 (6,12 %)	Kd	2/37 (7,69 %)	DPd	6/125 (4,80 %)	Rd	2/49 (4,08 %)	Chemo	2/37 (7,69 %)	Kd	6/125 (4,80 %)	DPd	2/49 (4,08 %)	PCd	2/37 (7,69 %)	KRd	6/125 (4,80 %)	Kd	2/49 (4,08 %)	DVd	2/37 (7,69 %)	IxaRd	5/125 (4,00 %)	Chemo	2/49 (4,08 %)	EloPd	1/37 (3,85 %)	R	5/125 (4,00 %)	PCd	2/49 (4,08 %)	BB2121	1/37 (3,85 %)	DVd	4/125 (3,20 %)	KRd	1/49 (4,08 %)	DPCd	1/37 (3,85 %)
1. Folgetherapie		2. Folgetherapie		3. Folgetherapie																																																																									
Regime	n/N (%)	Regime	n/N (%)	Regime	n/N (%)																																																																								
Rd	34/125 (27,20 %)	Pd	9/49 (18,37 %)	Pd	5/26 (19,23 %)																																																																								
DRd	17/125 (13,60 %)	D	8/49 (16,33 %)	Auto SCT	3/37 (11,54 %)																																																																								
Pd	10/125 (8,00 %)	DRd	4/49 (8,16 %)	Dd	3/37 (11,54 %)																																																																								
D	7/125 (5,60 %)	IxaRd	3/49 (6,12 %)	Kd	2/37 (7,69 %)																																																																								
DPd	6/125 (4,80 %)	Rd	2/49 (4,08 %)	Chemo	2/37 (7,69 %)																																																																								
Kd	6/125 (4,80 %)	DPd	2/49 (4,08 %)	PCd	2/37 (7,69 %)																																																																								
KRd	6/125 (4,80 %)	Kd	2/49 (4,08 %)	DVd	2/37 (7,69 %)																																																																								
IxaRd	5/125 (4,00 %)	Chemo	2/49 (4,08 %)	EloPd	1/37 (3,85 %)																																																																								
R	5/125 (4,00 %)	PCd	2/49 (4,08 %)	BB2121	1/37 (3,85 %)																																																																								
DVd	4/125 (3,20 %)	KRd	1/49 (4,08 %)	DPCd	1/37 (3,85 %)																																																																								

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>c) Auswahl der Länder in der Subgruppe der Region EU/GB/NA</u> In Bezug auf die post hoc gebildete Subgruppe EU/GB/NA merkt das IQWiG an, dass diese nicht geeignet sei, den deutschen Versorgungskontext abzubilden, sondern eher die präspezifizierte regionale Subgruppe Region 2 (Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien) geeignet erscheint. Diese Aussage ist für Stemline nicht nachvollziehbar, auch weil das IQWiG diese Einschätzung nicht begründet.</p> <p>Bei der von Stemline vorgenommenen Auswahl an Ländern handelt es sich um eine qualitative Einteilung.</p> <p>Folgende Überlegungen und Kriterien haben zur Auswahl der Länder geführt, die aus Sicht von Stemline den deutschen Versorgungskontext am besten widerspiegeln:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>i. Gleicher Versorgungsstandard: Alle ausgewählten Länder haben einen grundsätzlich hohen Versorgungsstandard</li><li>ii. Gleiche Behandlungsansätze: In den Ländern gelten vergleichbare und aussagekräftige Leitlinien-Empfehlungen, die zum Teil auch gemeinsam erstellt werden (vgl. die gemeinsame Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der Cancer Care Ontario (CCO)) und auch überregional gelten (vgl. Leitlinien der ESMO und der EHA) [12, 13, 20]. Experten dieser Länder geben auch gemeinsame Consensus-Empfehlungen ab [21].</li><li>iii. Einheitlicher Zulassungsstatus der Arzneimittel zur Behandlung des Multiplen Myeloms: Für die Länder der EU/GB ist ein einheitlicher Zulassungsstatus durch die zentrale Zulassung</li></ul>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Studie BOSTON startete im Juni 2017 und ist seit Juni 2022 beendet. Sie wurde an 123 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten europäischer Abstammung (83 % im Prüfarm, 80 % im Kontrollarm) waren.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>gewährleistet. Die gleichen Arzneimittel sind ebenso in den USA durch die FDA [22] und in Kanada durch die Health Canada (Referenz: Drug Product Database Online Query) zugelassen.</p> <p>Zu Interpretierbarkeit und Validierung der Auswahl der Subgruppe EU/GB/NA sind nachfolgend auch die Auswertungen der Subgruppen Region EU/GB dargestellt. Die nachfolgende Tabelle zeigt eindrücklich, dass für die Subgruppe EU/GB ein signifikanter Vorteil für Selinexor beim Gesamtüberleben besteht, mit einer sehr ähnlichen HR wie in der Subgruppe EU/GB/NA. Ebenso deutet der signifikante Interaktionsterm (<math>p = 0,0372</math>) der Subgruppe auf eine Effektmodifikation hin.</p> <p>Tabelle: Auswertung des Gesamtüberlebens nach Regionen</p> <table border="1" data-bbox="165 794 1093 1018"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>SVd</b></th> <th><b>Vd</b></th> <th><b>Vergleich</b></th> </tr> <tr> <th><b>Subgruppe</b></th> <th><b>n/N (%)</b></th> <th><b>n/N (%)</b></th> <th><b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EU/GB</td> <td>33/99 (33,3)</td> <td>54/120 (45,0)</td> <td>0,63 [0,41; 0,99]; 0,042</td> </tr> <tr> <td>EU/GB/NA</td> <td>39/117 (33,3)</td> <td>60/138 (43,5)</td> <td>0,64 [0,42; 0,97]; 0,033</td> </tr> </tbody> </table> <p>SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p> <p>Die beiden dargestellten Subgruppen mit unterschiedlicher Länderauswahl bestätigen konsistent den von Stemline postulierten statistisch signifikanten Effekt von Selinexor auf das Gesamtüberleben, wenn man die Ergebnisse bei Patienten nahe am deutschen Versorgungskontext betrachtet.</p> <p>Gleichzeitig liegen in der Subgruppenanalyse EU/GB/NA, wie im Dossier dargestellt, auch Effektmodifikationen in anderen Endpunkten vor. So besteht in der Subgruppe EU/GB/NA ein signifikanter Vorteil für Selinexor im PFS und in der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala „Schmerz“. Für RoW bestehen diese Vorteile nicht; die EORTC-QLQ-C30</p>		<b>SVd</b>	<b>Vd</b>	<b>Vergleich</b>	<b>Subgruppe</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>	EU/GB	33/99 (33,3)	54/120 (45,0)	0,63 [0,41; 0,99]; 0,042	EU/GB/NA	39/117 (33,3)	60/138 (43,5)	0,64 [0,42; 0,97]; 0,033	
	<b>SVd</b>	<b>Vd</b>	<b>Vergleich</b>														
<b>Subgruppe</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>														
EU/GB	33/99 (33,3)	54/120 (45,0)	0,63 [0,41; 0,99]; 0,042														
EU/GB/NA	39/117 (33,3)	60/138 (43,5)	0,64 [0,42; 0,97]; 0,033														

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomskala „Fatigue“ ist nur in RoW nachteilig für Selinexor. Ebenso ist der Unterschied bei UE unabhängig vom Schweregrad in der Subgruppe EU/GB/NA geringer als bei RoW. Insgesamt zeigt sich, dass die Effektmodifikationen für die Region EU/GB/NA gleichgerichtet zugunsten von Selinexor sind.</p> <p><u>d) Behandlung mit Bortezomib im Komparatorarm</u> In der Studie BOSTON war im Komparatorarm die Behandlung mit Bortezomib für mehr als 8 Zyklen möglich. Wie das IQWiG anmerkt, entspricht das nicht der europäischen Zulassung von Bortezomib. Die Gabe über 8 Zyklen hinaus und die Anpassung auf einen 5-Wochen-Zyklus entspricht der US-Zulassung. Da die Studie BOSTON eine globale klinische Studie ist, war auch diese Dosierung im Rahmen der Studie erlaubt. Das IQWiG merkt an, dass Stemline keine Informationen dazu vorgelegt hat, wie hoch der Anteil derjenigen Patienten ist, die tatsächlich über den 8. Zyklus hinaus mit Bortezomib behandelt wurden. Diese Daten möchte Stemline hiermit nachreichen.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die länger als 8 Zyklen behandelt wurden, beträgt im Selinexor-Arm 39 % und im Komparator-Arm 65 %. Die Zahlen des Komparator-Arms beziehen auch Patienten mit Crossover, d. h. die nachfolgend auch Bortezomib mit Selinexor erhalten haben, mit ein – dieser Anteil liegt bei 31 %. Ohne die Patienten mit Crossover liegt der Anteil bei 34 %. Da der Anteil in beiden Studienarmen somit vergleichbar ist (39 % und 34 %), stellt die Behandlung mit Bortezomib über den 8. Zyklus hinaus die Ergebnisse der Studie BOSTON nicht infrage. Insbesondere ist nicht davon auszugehen, dass es eine Verzerrung zu Gunsten des Selinexor-Arms gibt. Im Gegenteil, es kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einem Bortezomib-Regime über den Zyklus 8 hinaus hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zudem konnten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie BOSTON für mehr als 8 Zyklen behandelt werden. Im Dossier lagen keine Informationen darüber vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die mehr als 8 Zyklen Bortezomib + Dexamethason erhalten haben. Diese Daten hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit über 8 Zyklen einer Bortezomib-haltigen Therapie behandelt wurden, lag im Vergleichsarm der Studie BOSTON höher als im Interventionsarm (65 % vs. 39 %). Allerdings umfasste der Vergleichsarm auch Patientinnen und Patienten, die als Folgetherapie im Rahmen eines Treatments Switchings (Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm in den Interventionsarm) Bortezomib erhalten haben (34 %).</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser Effekt ist in beiden Behandlungsgruppen in gleicher Weise zu erwarten, so dass die Verzerrung des Gesamtüberlebens aus Sicht von Stemline nicht relevant ist für die Herleitung des Zusatznutzens.</p> <p><u>Fazit:</u> Die Kritik vom IQWiG in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird durch Stemline mit den in dieser Stellungnahme nachgereichten Zusatzauswertungen ausgeräumt. So ist der Anteil der Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation in der Studie vergleichbar mit den berichteten Transplantationsraten in Deutschland. Auch die in der Studie dokumentierten Folgetherapien der Subgruppe der Region EU/GB/NA sind konform mit den deutschen Leitlinien und spiegeln sich in aktuellen zVT-Festlegungen des G-BA wider. Die Auswahl der Region EU/GB/NA deckt sich auch eindeutig mit dem Ziel der Subgruppenanalyse, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Diese liegen eindeutig zwischen EU/GB/NA und RoW vor. Die Behandlung mit Bortezomib über den 8. Zyklus hinaus stellt die Übertragbarkeit nicht infrage, da sie in beiden Studienarmen gleichermaßen auftrat.</p>	<p>In der deutschen S3-Leitlinie<sup>13</sup> wird eine Re-Therapie von Bortezomib für Patientinnen und Patienten empfohlen, bei denen nach Beendigung der vorausgegangenen Therapie für mindestens 12 Monate eine partielle Remission (PR), sehr gute PR oder komplette Remission (CR) anhielt sowie eine gute Verträglichkeit der vorherigen Therapie vorlag. Dagegen wird bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv eine Umstellung des Therapieregimes in der S3-Leitlinie empfohlen. Auch die klinischen Experten empfehlen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, bei Vorbehandlung mit Bortezomib vor allem Carfilzomib.</p> <p>Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass im Vergleichsarm aufgrund des Treatment Switching überwiegend die Kombinationstherapie aus Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Bortezomib-haltige Folgetherapie eingesetzt wurde,</p>

<sup>13</sup> Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2023]

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt ist das Ergebnis der Subgruppe der Region EU/GB/NA zum Gesamtüberleben eindeutig interpretierbar und äußerst relevant für den deutschen Versorgungskontext, was mit zusätzlichen Analysen validiert wurde. Zusammenfassend ermöglicht die Auswertung der Subgruppe EU/GB/NA durch die stärkste Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext die Bewertung des Zusatznutzen von Selinexor durch den G-BA. Weil die Ergebnisse einen Vorteil im Gesamtüberleben explizit auch für deutsche Patienten zeigen, ist ein Zusatznutzen von Selinexor somit gerechtfertigt.</p>	<p>während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm überwiegend Bortezomib-freie Folgetherapien erhielten.</p> <p>Das in der Studie BOSTON erlaubte Treatment Switching fand entsprechend der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in allen untersuchten Subgruppen (nach Geschlecht, Alter und R-ISS) bereits zu einem frühen Zeitpunkt statt, sodass die Interpretierbarkeit der vorgelegten Ergebnisse erschwert ist.</p> <p>Insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die auf eine Selinexor-haltige Therapie wechselten, sowie aufgrund des frühen Zeitpunktes des Behandlungswechsels sind die Ergebnisse der Studie BOSTON als erheblich verzerrt anzusehen. Die klinischen Experten begründen das aus ihrer Sicht hohe Verzerrungspotential im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weiterhin damit, dass für einen Großteil der in die Studie BOSTON eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch aufgrund einer Bortezomib-Vortherapie, das im Kontrollarm eingesetzte und weitgehend nicht fachinformationskonform verabreichte Regime aus Bortezomib und Dexamethason aus den zuvor genannten Gründen, nicht geeignet war.</p>

## 2. Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Laut IQWiG sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretierbar. Das IQWiG begründet dies mit den fehlenden Angaben zu Folgetherapien und die Verzerrung durch das Crossover. Die Folgetherapien wurden in der vorherigen Anmerkung diskutiert und sind Leitlinien-konform. Nachfolgend wird auf die mögliche Verzerrung durch das Crossover eingegangen.

Die Studie BOSTON wurde international in 21 Ländern durchgeführt. Um allen eingeschlossenen Patienten den Zugang zu effektiven Wirkstoffen zur Behandlung des Multiplem Myeloms zu ermöglichen, hatten die Patienten in der BOSTON die Möglichkeit, nach Krankheitsprogression unter Bortezomib in Kombination mit Dexamethason die Therapie mit Selinexor zu erhalten – ein sogenanntes Crossover oder Treatment-Switching.

Das Crossover kann dabei zu möglichen Verzerrungen zu Ungunsten von Selinexor führen, da Patienten auf eine hochpotente Therapie wechseln und damit die Ergebnisse von Patienten in der Kontrollgruppe besser aussehen, als wären sie weiter nur mit der Standardtherapie behandelt worden. Genau aus diesem Grund wurde eine ergänzende Analyse mit Adjustierung für das Crossover durchgeführt. Wegen der kontroversen Diskussion zur Methodik der Crossover-Adjustierung hat Stemline diese Analyse nur ergänzend als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Gern gibt Stemline an dieser Stelle aber die Anzahl und die Zeit des Crossovers in nachfolgender Tabelle wieder.

Tabelle: Auswertung des Crossovers mit ausgewählten Subgruppen

<b>Subgruppe</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Zeit bis zum Crossover - Median (min; max)</b>
Gesamt	77/204 (37,8)	7,19 (0,99; 28,88)
Alter < 65 Jahre	38/75 (50,7)	8,20 (0,99; 28,88)
Alter ≥ 65 Jahre	39/129 (30,2)	6,47 (1,41; 27,86)
EU/GB/NA	53/136 (39,0)	6,47 (0,99; 28,88)
RoW	24/68 (35,3)	8,90 (3,51; 27,86)

Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

In der Studie BOSTON ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason feststellen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist aufgrund der obenstehend genannten Gründe (Ausführungen zum Punkt 1d Behandlung mit Bortezomib im Komparatorarm) als erheblich verzerrt anzusehen.

Zudem geht aus den Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) hervor: Für ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason, während für jüngere Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter negativer Effekt vorliegt. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
> 1 Vortherapien	46/104 (44,2)	6,80 (0,98; 27,86)	
1 Vortherapie	31/100 (31,0)	7,45 (1,41; 28,88)	
<p>Diese Auswertung zeigt, dass ein großer Anteil mit fast 38 % der Patienten der Kontrollgruppen Selinexor als Folgetherapie erhalten hat. Das Crossover fand im Median bei Monat 7 statt, minimal nach einem Monat, maximal nach 29 Monaten. Der Grund für den Abbruch der Therapie im Komparatorarm für alle Patienten, die gewechselt sind, ist die Krankheitsprogression. Der Therapiewechsel nach einer Krankheitsprogression entspricht der Vorgabe des Studienprotokolls.</p> <p>Das IQWiG erfragte auch explizit die Crossover-Raten in der Subgruppe zum Alter. Diese sind ebenfalls oben in der Tabelle dargestellt. Bemerkenswerterweise zeigt sich, dass in der Subgruppe Alter &lt; 65 Jahre die Crossover-Rate bei 50 % liegt, in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre liegt die Rate hingegen bei nur 30 %. Für die Subgruppe Alter &lt; 65 Jahre muss somit von einer großen Verzerrung zu Ungunsten von Selinexor ausgegangen werden; bei der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre ist die Verzerrung geringer. Das spiegelt sich so in den im Dossier dargestellten Analysen zur Wirksamkeit wider.</p> <p>Wie im Dossier beschrieben, ist der signifikante Nachteil von Selinexor in der Subgruppe Alter &lt; 65 Jahre medizinisch nicht begründbar (HR [95 %-KI]: 1,85 [1,02; 3,37]). Hier können wir von einem Confounding-Effekt durch die Region ausgehen, der durch Dysbalancen in der regionalen Altersverteilung zu erklären ist. Die Auswertung zu den Crossover-Raten zeigt, dass der beschriebene Nachteil zumindest auch durch das Crossover erklärt werden kann. Wahrscheinlich ist dieser Nachteil durch beide Aspekte zu begründen. Daher kann das Ergebnis der Subgruppe Alter &lt; 65 Jahre in der Tat nicht sinnvoll interpretiert werden.</p>			

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anders verhält es sich bei der Subgruppe Alter <math>\geq 65</math> Jahre. Durch die geringe Crossover-Rate ist diese Auswertung wenig verzerrt, sodass der signifikante Vorteil von Selinexor sinnvoll interpretiert werden kann (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,89]).</p> <p>Zu entnehmen ist der Tabelle zum Crossover ebenfalls, dass die Crossover-Rate in der Subgruppe EU/GB/NA in etwa der Gesamtpopulation entspricht. Negative Einflüsse auf die Aussagekraft dieser Subgruppe durch das Crossover liegen somit nicht vor, unter anderem auch, da die mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Selinexor ausfällt. Außerdem zeigt sich für die Patienten mit einer höheren Anzahl an Vortherapien eine höhere Crossover-Rate. Zu erklären ist dies durch fehlende Therapiealternativen, wenn die Patienten bereits mehr als ein Vortherapie erhalten haben, weshalb explizit diese Patienten Kandidaten für Selinexor sind.</p> <p>Stemline kommt mit den vorgenannten Ausführungen der Anmerkung des IQWiG nach und liefert weitere Angaben dazu, wie viele der Patientinnen und Patienten sich in der jeweiligen Subgruppe (Alter <math>\geq 65</math> Jahre und Alter <math>&lt; 65</math> Jahre) befinden, die aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor gewechselt haben und zu welchem Zeitpunkt die Wechsel stattgefunden haben. Dadurch können die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, die einen signifikanten Vorteil von Selinexor in der Subgruppe Alter <math>\geq 65</math>Jahre zeigen, sinnvoll interpretiert werden.</p>	
<p><u>3. Dosisreduktion</u> Stemline hat im Dossier aufgezeigt, dass die Patienten von einer Selinexor-Dosisreduktion profitieren können. Damit werden die behandelnden Ärzte durch die Möglichkeit der Dosisreduktion in die Lage versetzt, einen flexiblen Therapieansatz mit Selinexor zu verfolgen,</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der patientenindividuell angepasst werden kann. Eine patientenindividuelle Dosisoptimierung im Therapieverlauf führt zu geringeren Nebenwirkungen [23, 24] und durch die verlängerte Therapiedauer zu einer höheren kumulativen Dosis und somit zu einem besseren Therapieergebnis bezüglich des Gesamtüberlebens.</p>	
<p><u>4. Auswertungen der peripheren Neuropathie</u>            Das IQWiG bewertet das verminderte Auftreten der peripheren Neuropathie (PN) bei der Selinexor-Behandlung aufgrund von Diskrepanzen in den berichteten Ereignisraten nicht. Im Studienbericht (CSR) wurden zum Datenschnitt von 15.02.2021 Ereignisraten für das PT periphere Neuropathie (schwere UE) von 9 (SVd) bzw. 18 (Vd) berichtet. Im Dossier wurden aus dem Datenschnitt vom 05.06.2022 Ereignisraten von 6 bzw. 13 berichtet.</p> <p>Diese Diskrepanz kommt durch die unterschiedliche Dokumentation bzw. Filterung bei der Auswertung zustande. Im Detail sind die Ergebnisse aus dem CSR die Patienten, für die ein „Neuropathy peripheral - Synonym Recoded Preferred Term“ kodiert wurde. Etwas genauer ist die Auswertung über den „Dictionary-Derived Term“, der im Dossier berichtet wurde. Bei dem „Dictionary-Derived Term“ teilen sich die Patienten auf in 6 bzw. 13 Patienten mit „Neuropathy peripheral“ (entsprechend der Darstellung im Dossier), 0 bzw. 2 Patienten mit „Peripheral sensory neuropathy“ und 3 bzw. 3 Patienten mit „Polyneuropathy“, wobei die letzten beiden Patienten durch die geringe Anzahl entsprechend den Vorgaben in der Dossiervorlage nicht im Dossier berichtet werden. „Peripheral motor neuropathy“, „Peripheral sensorimotor neuropathy“ und „Toxic neuropathy“ wurden aufgrund fehlender Ereignisse im Dossier nicht berichtet.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Hinsichtlich des spezifischen UE periphere Neuropathien liegt eine diskrepante Operationalisierung im Dossier im Vergleich zum Studienbericht vor. Im Studienbericht wurden die peripheren Neuropathien durch ein Synonym Recoded Preferred Term operationalisiert, während im Dossier eine Codierung über Dictionary-Derived Terms erfolgte. Eine Begründung für die Abweichung vom präspezifizierten Vorgehen wurde nicht vorgelegt. Auch im Stellungnahmeverfahren konnten diese Unklarheiten nicht ausgeräumt werden. Die Ergebnisse zum spezifischen UE periphere Neuropathien werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																													
<p>Nachfolgend sind nun noch einmal die verschiedenen bewertungsrelevanten Daten zur PN dargestellt.</p> <p>Tabelle: Auswertung der peripheren Neuropathien jeglichen Schweregrads</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SVd - n/N (%)</th> <th>Vd - n/N (%)</th> <th>HR [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Synonym Recoded Preferred Term</b></td> </tr> <tr> <td>Neuropathy peripheral</td> <td>66/195 (33,85)</td> <td>99/204 (48,53)</td> <td>0,60 [0,44; 0,82]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Dictionary-Derived Term</b></td> </tr> <tr> <td>Neuropathy peripheral</td> <td>38/195 (19,49)</td> <td>61/204 (29,9)</td> <td>0,54 [0,36; 0,82]</td> </tr> <tr> <td>Peripheral motor neuropathy</td> <td>1/195 (0,51)</td> <td>0/204 (-)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Peripheral sensorimotor neuropathy</td> <td>0/195 (-)</td> <td>1/204 (0,49)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Peripheral sensory neuropathy</td> <td>19/195 (9,74)</td> <td>26/204 (12,75)</td> <td>0,77 [0,42; 1,39]</td> </tr> <tr> <td>Polyneuropathy</td> <td>12/195 (6,15)</td> <td>14/204 (6,86)</td> <td>0,91 [0,41; 1,99]</td> </tr> <tr> <td>Toxic neuropathy</td> <td>0/195 (-)</td> <td>1/204 (0,49)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle: Auswertung der schweren peripheren Neuropathien</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SVd - n/N (%)</th> <th>Vd - n/N (%)</th> <th>HR [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Synonym Recoded Preferred Term</b></td> </tr> <tr> <td>Neuropathy peripheral</td> <td>9/195 (4,62)</td> <td>18/204 (8,82)</td> <td>0,49 [0,22; 1,11]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Dictionary-Derived Term</b></td> </tr> <tr> <td>Neuropathy peripheral</td> <td>6/195 (3,06)</td> <td>13/204 (6,37)</td> <td>0,45 [0,17; 1,18]</td> </tr> </tbody> </table>					SVd - n/N (%)	Vd - n/N (%)	HR [95 %-KI]	<b>Synonym Recoded Preferred Term</b>				Neuropathy peripheral	66/195 (33,85)	99/204 (48,53)	0,60 [0,44; 0,82]	<b>Dictionary-Derived Term</b>				Neuropathy peripheral	38/195 (19,49)	61/204 (29,9)	0,54 [0,36; 0,82]	Peripheral motor neuropathy	1/195 (0,51)	0/204 (-)	-	Peripheral sensorimotor neuropathy	0/195 (-)	1/204 (0,49)	-	Peripheral sensory neuropathy	19/195 (9,74)	26/204 (12,75)	0,77 [0,42; 1,39]	Polyneuropathy	12/195 (6,15)	14/204 (6,86)	0,91 [0,41; 1,99]	Toxic neuropathy	0/195 (-)	1/204 (0,49)	-		SVd - n/N (%)	Vd - n/N (%)	HR [95 %-KI]	<b>Synonym Recoded Preferred Term</b>				Neuropathy peripheral	9/195 (4,62)	18/204 (8,82)	0,49 [0,22; 1,11]	<b>Dictionary-Derived Term</b>				Neuropathy peripheral	6/195 (3,06)	13/204 (6,37)	0,45 [0,17; 1,18]
	SVd - n/N (%)	Vd - n/N (%)	HR [95 %-KI]																																																												
<b>Synonym Recoded Preferred Term</b>																																																															
Neuropathy peripheral	66/195 (33,85)	99/204 (48,53)	0,60 [0,44; 0,82]																																																												
<b>Dictionary-Derived Term</b>																																																															
Neuropathy peripheral	38/195 (19,49)	61/204 (29,9)	0,54 [0,36; 0,82]																																																												
Peripheral motor neuropathy	1/195 (0,51)	0/204 (-)	-																																																												
Peripheral sensorimotor neuropathy	0/195 (-)	1/204 (0,49)	-																																																												
Peripheral sensory neuropathy	19/195 (9,74)	26/204 (12,75)	0,77 [0,42; 1,39]																																																												
Polyneuropathy	12/195 (6,15)	14/204 (6,86)	0,91 [0,41; 1,99]																																																												
Toxic neuropathy	0/195 (-)	1/204 (0,49)	-																																																												
	SVd - n/N (%)	Vd - n/N (%)	HR [95 %-KI]																																																												
<b>Synonym Recoded Preferred Term</b>																																																															
Neuropathy peripheral	9/195 (4,62)	18/204 (8,82)	0,49 [0,22; 1,11]																																																												
<b>Dictionary-Derived Term</b>																																																															
Neuropathy peripheral	6/195 (3,06)	13/204 (6,37)	0,45 [0,17; 1,18]																																																												

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Peripheral motor neuropathy	0/195 (-)	0/204 (-)	-	
Peripheral sensorimotor neuropathy	0/195 (-)	0/204 (-)	-	
Peripheral sensory neuropathy	0/195 (-)	2/204 (0,98)	-	
Polyneuropathy	3/195 (1,54)	3/204 (1,47)	1,07 [0,21; 5,39]	
Toxic neuropathy	0/195 (-)	0/204 (-)	-	
<p>Unabhängig von der Auswertung – nach Synonym Recoded oder Dictionary-Derived Term – zeigt sich also ein klarer Vorteil von Selinexor. Die Vermeidung der peripheren Neuropathie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von größter klinischer Relevanz, da sie insbesondere mit Schmerzen verbunden ist, worunter Patienten über Monate oder sogar für den Rest des Lebens leiden können. Die Verringerung der peripheren Neuropathie bei gleichzeitig verbesserter Effektivität stellt eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar und rechtfertigt einen Zusatznutzen von Selinexor.</p>				
<p><u>5. Gesamtaussage zum Zusatznutzen</u>            Aus Sicht des IQWiG bestehen ausschließlich negative Effekte für Selinexor. Das IQWiG schlussfolgert im Anschluss zudem, dass die Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich ist. Beiden Aussagen widerspricht Stemline.             Wie bei den vorherigen Anmerkungen ausgeführt, bestehen signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Selinexor. Diese sind insbesondere deutlich für das Gesamtüberleben in den Subgruppen der Regionen EU/GB und EU/GB/NA, die die bestmögliche Übertragbarkeit</p>				<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie BOSTON Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der abgeschlossenen Studie wird Selinexor in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf den deutschen Versorgungskontext gewährleisten, sowie in der Altersgruppe &gt; 65 Jahre.</p> <p>Zudem liegen für die gesamte Studienpopulation Vorteile von Selinexor im Auftreten der peripheren Neuropathie vor. Nachteile bestehen lediglich in Nebenwirkungen, die reversibel, gut behandelbar und von kurzer Dauer sind. Aus medizinischer Sicht wiegen die Vorteile bei den langfristigen Nebenwirkungen durch eine geringere periphere Neuropathie die kurzfristigen Nachteile mehr als auf.</p> <p>Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist daher möglich. Sie führt zu der Schlussfolgerung, dass nach der Methodik des G-BA für Selinexor ein Zusatznutzen vorliegt.</p>	<p>Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist als erheblich verzerrt anzusehen.</p> <p>Dem liegt insbesondere ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie mit einem Behandlungswechsel auf eine Selinexor-haltige Therapie zu einem frühen Zeitpunkt zugrunde. Zudem bestehen Zweifel daran, inwieweit das angewandte Bortezomib-haltige Therapieregime in der vorliegenden Therapiesituation, in der ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits eine Bortezomib-Vorthherapie erhalten hat, geeignet war.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse liegen ausschließlich Nachteile für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor, die in der Zunahme von Nebenwirkungen bestehen.</p> <p>Diese Nachteile weisen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.</p> <p>Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p><u>6. Auswertung der patientenberichteten Endpunkte</u> Das IQWiG merkt an, dass die patientenberichteten Endpunkte (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-CIPN20) aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte in den beiden Studienarmen, jeweils zu Beginn eines Therapiezyklus, nicht sinnvoll ausgewertet werden können und dass es auch keine optimale Auswertungsstrategie für einen solchen Fall gibt.</p> <p>Aus Sicht von Stemline sind die Ergebnisse der umfangreichen Auswertungen der dargestellten, von Patienten berichteten Endpunkte trotzdem geeignet, die Wirksamkeit von Selinexor auf die Morbidität und die Lebensqualität zu beurteilen. Auch wenn das IQWiG die Responderanalysen kritisch sieht, ist aus den Verlaufskurven ein deutlicher Unterschied zugunsten von Selinexor zu erkennen, insbesondere bei den peripheren Neuropathien und beim Schmerz. Bei den Ergebnissen handelt es sich nicht um Zufallsbefunde, da diese auch medizinisch plausibel und erklärbar sind (siehe die Anmerkung davor zu peripheren Neuropathien). Auch die Responderschwelle von 15 Punkten</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Grundsätzlich können beide Operationalisierungen geeignet sein, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im vorliegenden Fall sind jedoch</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist bewertbar, da in 13 von 15 Domänen (d. h. in allen Domänen außer Fatigue und physische Funktion) das Ergebnis identisch ist zu einer Analyse mit einer Schwelle von 10 Punkten.</p> <p>Insgesamt hat Stemline alle Anforderungen der Dossievorlage erfüllt. Die Ergebnisse wurden transparent berichtet und die patientenberichteten Endpunkte auch wie im SAP präspezifiziert ausgewertet. Den Vorschlag des IQWiG, bestimmte Erhebungszeitpunkte aus der Analyse zu entfernen, sieht Stemline nicht als sachgerecht, da der Ausschluss verfügbarer Evidenz aus einer Analyse immer mit einem Informationsverlust einhergeht und damit die Power des statistischen Tests verringert. Außerdem ist anzumerken, dass die einzelnen Erhebungen immer in einem gewissen Zeitraum und nicht an einem fixen Tag stattfanden. Daher kann man nicht pauschalisieren, dass die Auswertung in den verschiedenen Armen, wie die Annahme des IQWiG voraussetzt, maximal eine Woche auseinander liegen. Abschließend bleibt auch festzuhalten, dass ein grundsätzlich anderes Studiendesgin mit einer Erhebung zu gleichen Zeitpunkten, eine Erfassung zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Therapiezyklus bedeuten würde, was aus Sicht des IQWiG genauso zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial beitragen würde [25].</p>	<p>beide Auswertungsmethoden aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht geeignet.</p> <p>Im Interventionsarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 5-Wochen Zyklus. Im Kontrollarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 3-Wochen-Zyklus, bzw. ab dem 9. Zyklus am 1. Tag eines jeden 5-Wochen-Zyklus. Somit ergeben sich bis Woche 21 lediglich 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, aber 7 Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm, was zu Verzerrungen führen kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wären zur Ableitung eines Zusatznutzens zusätzliche Analysen mit gleicher Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen erforderlich gewesen, die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jedoch nicht vorgelegt hat.</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CIPN20 sind somit nicht bewertbar.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie BOSTON mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine bewertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>7. Herangezogene Datenschnitte</u> Stemline möchte an dieser Stelle noch einmal erläutern, welche Datenschnitte vorliegen und aus welchem Grund die Endpunkte zu den jeweiligen Datenschnitten dargestellt wurden.</p> <p>Insgesamt liegen Daten zu den Datenschnitten vom 21.01.2019 (alle Endpunkte), 18.02.2020 (alle Endpunkte), 15.02.2021 (alle Endpunkte), 22.03.2022 (nur Gesamtüberleben) und 05.06.2022 (nur Sicherheitsendpunkte) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mit dem Datenschnitt vom 21.01.2019 wurde eine erste präspezifizierte Zwischenanalyse (zur Prüfung der Fallzahlen) durchgeführt. Sie ergab, dass keine Anpassung der Fallzahlplanung notwendig war.</li><li>• Mit dem Datenschnitt vom 18.02.2020 wurde die präspezifizierte zweite Zwischenanalyse (zu Über- oder Unterlegenheit) durchgeführt. Aufgrund von Bedenken des Sponsors, dass die Studie nicht bzw. erst wesentlich später die Anzahl der geplanten PFS-Ereignisse für die primäre PFS-Analyse erreichen würde, wurde diese Analyse nach Einverständnis des DSMB als primäre Wirksamkeits-Analyse verwendet. Die Analysen zeigten keine neuen Sicherheitssignale und ein Erreichen des primären PFS-Endpunkts.</li><li>• Der Datenschnitt vom 15.02.2021 wurde vom Sponsor im CSR als „updated analysis“ bezeichnet. Er enthält Daten zu allen Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit). Grund für diesen Datenschnitt war der 2<sup>nd</sup> request for supplementary information (RSI) des CHMP.</li></ul>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Dossier liegen insgesamt drei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Datenschnitt vom 15. Februar 2021 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anforderung durch CHMP)</li><li>- Datenschnitt vom 22. März 2022 mit Daten zur Mortalität (Anforderung durch CHMP)</li><li>- Datenschnitt vom 5. Juni 2022 mit Daten zu Nebenwirkungen (Erhebung aufgrund des Studienendes)</li></ul> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass zu diesen Datenschnitten jeweils ausschließlich die bereits im Dossier vorgelegten Endpunkte erhoben wurden. Vor diesem Hintergrund werden für die vorliegende Bewertung Daten zur Mortalität aus dem Datenschnitt vom 22. März 2022, Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Datenschnitt vom 15. Februar 2021 sowie Daten zu den Nebenwirkungen aus dem Datenschnitt vom 5. Juli 2022 herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Für den Datenschnitt vom 22.03.2022 wurden für das 3rd RSI des CHMP ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben ausgewertet. Da die Daten für keine weiteren Auswertungen vorgesehen waren, sind Daten zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit nicht enthalten.</li><li>• Der Datenschnitt vom 05.06.2022 markiert das Studienende. Da die finale Wirksamkeitsanalyse mit dem Datenschnitt vom 15.02.2021 durchgeführt wurde, enthält dieser Datenschnitt ausschließlich Sicherheits-Daten.</li></ul> <p>Zusammenfassend wurde im Dossier der Datenschnitt vom 15.02.2021 für die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität verwendet. Dies war der letzte Datenschnitt mit Auswertungen zur Morbidität und Lebensqualität. Ergänzend wurden Mortalitäts-Daten vom 22.03.2022 dargestellt. Die Sicherheitsendpunkte wurden vom 05.06.2022 berichtet. Die Datenschnitte vom 21.01.2019 und 18.02.2020 wurden nicht dargestellt, da durch diese Datenschnitte kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber den neueren Datenschnitten zu erwarten ist. Das Vorgehen von Stemline begründet sich darin, jeweils die aktuellsten, verfügbaren Daten transparent darzustellen, um eine Bewertung des Zusatznutzens mit einer hohen Aussagekraft zu ermöglichen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

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 ( $\alpha$ 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  $\geq 3$  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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia-Leitlinie – Multiples Myelom. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
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](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf).
12. 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.

13. 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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
14. Stemline Therapeutics B. V. (2023): Zusätzliche Analysen für das Dossier zu Selinexor (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Multiples Myelom nach mindestens einer Vortherapie).
15. Knauf W, Engelhardt M, Lipke J, Losem C, Kasper C, Dörfel S, et al. (2018): Untersuchung von Behandlungsrealität, Wirksamkeit und Erkrankungsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland - DGHO Jahrestagung 2018, 28. September - 2. Oktober, Wien, Posternummer: P574. [Zugriff: 01.08.2023]. URL: [https://iomedico.com/wp-content/uploads/2019/03/IOMEDICO\\_MYRIAM\\_DGHO2018.pdf](https://iomedico.com/wp-content/uploads/2019/03/IOMEDICO_MYRIAM_DGHO2018.pdf).
16. Krebsregister Baden-Württemberg (2021): Landesqualitätsbericht Onkologie Baden-Württemberg. [Zugriff: 08.01.2023]. URL: [https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user\\_upload/5.Landesqualitaetsbericht\\_Onkologie\\_2021.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/5.Landesqualitaetsbericht_Onkologie_2021.pdf).
17. Jansen L, Merz M, Engelhardt M, Weisel K, Scheid C, Straka C, et al. (2020): Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients: utilization patterns and hospital effects. *Leukemia & Lymphoma*; 61(10):2365-74.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. [Zugriff: 30.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8107/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-708\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8107/2021-12-16_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-708_TrG.pdf).
19. G-BA (2023): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)) - Zweckmäßigen Vergleichstherapie. [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/#zweckmaeige-vergleichstherapie>.
20. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. (2019): Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 37(14):1228-63.
21. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. (2014): International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*; 32(6):587-600.
22. International Myeloma Foundation (2021): Current FDA-Approved Medications. [Zugriff: 15.01.2023]. URL: <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma-drugs>.
23. Jagannath S, Facon T, Badros AZ, Levy M, Moreau P, Delimpasi S, et al. (2021): Clinical Outcomes in Patients (Pts) with Dose Reduction of Selinexor in Combination with

Bortezomib, and Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma from the Boston Study. *Blood*; 138(Supplement 1):3793.

24. Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, Richardson PG, Siegel DS, Chari A, et al. (2022): Guidance for Use and dosing of Selinexor in Multiple Myeloma in 2021: Consensus From International Myeloma Foundation Expert Roundtable. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 22(7):e526-e31.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 560 Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Addendum zum Auftrag A17-38 [Zugriff: 14.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2183/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-302\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2183/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_Addendum.pdf).

**Ergänzende Stellungnahme**

Datum	10. Februar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio® (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Multiples Myelom nach mindestens einer Vortherapie)
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>Mit diesem Dokument werden die in der mündlichen Anhörung beim G-BA zur Nutzenbewertung von Selinexor (D-863) angekündigten Daten nachgereicht.</p> <p>Hierbei handelt es sich im Speziellen um Daten zum/zu:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Anteil der Patienten mit peripheren Neuropathien (Grad 3-4) getrennt nach Studienarm, die<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 8 Zyklen Bortezomib in der Studie BOSTON erhalten haben und/oder</li><li>• eine Bortezomib-Re-Therapie nach &lt; 12 Monate erhalten haben und/oder</li><li>• bereits zuvor periphere Neuropathien Grad 1-2 aufwiesen.</li></ul></li><li>2. Anteil der Patienten mit Katarakt, bei denen eine vollständige bzw. keine vollständige Rückbildung des Katarakts erfolgte.</li><li>3. Folgetherapien für die Gesamtpopulation und zur Subgruppe aus EU/GB/NA getrennt nach Studienarmen.</li></ol> <p>Diese Daten und Auswertungen befinden sich einem angehängten Dokument und sind vertraulich zu behandeln [1].</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline

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. Stemline Therapeutics B. V. (2023): Datennachlieferung zur mündlichen Anhörung von Selinexor (D-863) - VERTRAULICH.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor (multiples Myelom $\geq 1$ Vortherapie), Nr. 1480, A22-100, Version 1.0, Stand: 23.12.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Selinexor ist ein reversibler, kovalenter, selektiver Inhibitor des nukleären Exports (SINE), der spezifisch Exportin 1 (XPO1) blockiert. XPO1 ist der Hauptvermittler des Kernexports vieler Frachtproteine, darunter Tumorsuppressorproteine (TSPs), Wachstumsregulatoren und mRNAs von wachstumsfördernden (onkogenen) Proteinen. Die XPO1-Hemmung durch Selinexor führt zu einer deutlichen Ansammlung von TSPs im Zellkern, zum Stillstand des Zellzyklus, zur Reduzierung verschiedener Onkoproteine wie c-Myc und Cyclin D1 und zur Apoptose von Krebszellen. Die Kombination von Selinexor und Dexamethason und/oder Bortezomib zeigte synergistische zytotoxische Wirkungen bei multiplem Myelom in vitro und erhöhte die Anti-Tumor-Aktivität in murinen Xenotransplantat-Modellen des multiplen Myeloms in vivo, einschließlich solcher, die gegen Proteasom-Inhibitoren resistent sind (1).</p> <p>Selinexor ist zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.</li><li>• in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist (1).</p> <p>In der vorliegenden frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, bewertet.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.14</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor</p> <table border="1" data-bbox="331 659 1205 1118"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 659 577 699">Indikation</th> <th data-bbox="577 659 1205 699">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 699 577 1118"> <p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben<sup>b,c</sup></p> </td> <td data-bbox="577 699 1205 1118"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>• <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-transplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der ZVT die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben<sup>b,c</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>• <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> </ul>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben<sup>b,c</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>• <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.25, Tab. 9</p>	<p>Die ZVT entspricht in ihrer praktischen Umsetzung nicht dem heutigen Versorgungsstandard in Deutschland. Bortezomib war in der Studie die häufigste der verwendeten Vortherapien. Eine erneute Verwendung von Bortezomib war bereits nach sechs Monaten erlaubt (empfohlen in der deutschen S3-Leitlinie (2) evtl. nach zwölf Monaten).</p> <p>Zudem waren 9 % der Patienten, die Selinexor + Bortezomib + Dexamethason (SVD) und 14 % der Patienten, die Bortezomib + Dexamethason (VD) erhielten, gegenüber einer vorherigen Bortezomib-Therapie refraktär (IQWiG Dossierbewertung S. I.25, Tabelle 9). Der Einschluss dieser Patientinnen und Patienten war nicht gerechtfertigt.</p> <p>Auch die Durchführung des „Cross-over“ vom VD-Arm in den SVD-Arm ist nicht adäquat: Bei Progress unter VD führt die weitere Gabe vor allem von Bortezomib zu einer signifikanten Toxizität ohne davon zu erwartenden Patientennutzen. Dieses „Switching“ erfolgte bei 32 % (n = 66) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm und trägt erheblich zur Verzerrung der Studienergebnisse einschließlich des Gesamtüberlebens (OS) bei; die negativen Auswirkungen betreffen nur den Kontrollarm. Des Weiteren problematisch ist der mit 65 % hohe Anteil der Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation vor Beginn des Vergleichs (Waren die Patienten nicht geeignet? Dazu fehlen Angaben.). Im Verlauf des Vergleichs, bei Progression der Erkrankung bleibt offen, warum keine autologe Stammzelltherapie erfolgte (Waren die Patienten nicht geeignet? Auch hierzu fehlen Angaben.).</p>	<p>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</p> <p><u>Zum Kontrollarm der Studie BOSTON</u></p> <p>Die Behandlung im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason entsprach nicht für alle Patientinnen und Patienten den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib. Gemäß Fachinformation ist Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit progressivem, multiplem Myelom indiziert, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. Die Behandlung soll demnach für 4 Zyklen erfolgen, bei Ansprechen oder dem Erreichen einer stabilen Erkrankung kann die Kombination für maximal 4 weitere Zyklen gegeben werden.</p> <p>Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung einer Stammzelltransplantation war kein Einschlusskriterium der Studie BOSTON. Etwa 35 % der Patientinnen und Patienten in der Studie waren mit einer Stammzelltransplantation vortherapiert. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich keine detaillierten Angaben vor. Auch legte der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Angaben hinsichtlich einer Nichteignung für eine Stammzelltransplantation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation nach, welche sich auf den Beginn der Studie BOSTON beziehen und daher nicht geeignet</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Versorgungsstandard in Deutschland würde in Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie (2) heute wie folgt verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Mehrheit der behandelten Patienten würde eine Triplet-Therapie verwendet werden</li> <li>• vor einem erneuten Einsatz von Bortezomib wäre in der Regel zunächst eine Therapie unter Einschluss von Lenalidomid, Daratumumab, Carfilzomib und ggf. weiteren Wirkstoffen zum Einsatz gekommen</li> <li>• für einen Teil der Patienten wäre möglicherweise eine autologe Transplantation indiziert gewesen.</li> </ul> <p>Da in der Liste der Vortherapien nur die einzelnen Komponenten und nicht Kombinationen und Sequenzen aufgeführt sind, kann nicht beurteilt werden, für welche Patienten ein erneuter Versuch mit VD dem aktuellen Standard entsprochen hätte und deshalb als ZVT gerechtfertigt gewesen wäre. Sicher wäre das nur eine Minderheit gewesen.</p>	<p>sind, die potenzielle Eignung für eine Stammzelltherapie in einer früheren Therapielinie einzuschätzen.</p> <p>Zudem konnten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie BOSTON für mehr als 8 Zyklen behandelt werden. Im Dossier lagen keine Informationen darüber vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die mehr als 8 Zyklen Bortezomib + Dexamethason erhalten haben. Diese Daten hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit über 8 Zyklen einer Bortezomib-haltigen Therapie behandelt wurden, lag im Vergleichsarm der Studie BOSTON höher als im Interventionsarm (65 % vs. 39 %). Allerdings umfasste der Vergleichsarm auch Patientinnen und Patienten, die als Folgetherapie im Rahmen eines Treatments Switchings (Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm in den Interventionsarm) Bortezomib erhalten haben (34 %).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der deutschen S3-Leitlinie<sup>14</sup> wird eine Re-Therapie von Bortezomib für Patientinnen und Patienten empfohlen, bei denen nach Beendigung der vorausgegangenen Therapie für mindestens 12 Monate eine partielle Remission (PR), sehr gute PR oder komplette Remission (CR) anhielt sowie eine gute Verträglichkeit der vorherigen Therapie vorlag. Dagegen wird bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv eine Umstellung des Therapieregimes in der S3-Leitlinie empfohlen. Auch die klinischen Experten empfehlen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, bei Vorbehandlung mit Bortezomib vor allem Carfilzomib.</p> <p>Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass im Vergleichsarm aufgrund des Treatment Switching überwiegend die Kombinationstherapie aus Selinexor in</p>

---

<sup>14</sup> Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2023]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Bortezomib-haltige Folgetherapie eingesetzt wurde, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm überwiegend Bortezomib-freie Folgetherapien erhielten.</p> <p>Das in der Studie BOSTON erlaubte Treatment Switching fand entsprechend der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in allen untersuchten Subgruppen (nach Geschlecht, Alter und R-ISS) bereits zu einem frühen Zeitpunkt statt, sodass die Interpretierbarkeit der vorgelegten Ergebnisse erschwert ist.</p> <p>Insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die auf eine Selinexor-haltige Therapie wechselten, sowie aufgrund des frühen Zeitpunktes des Behandlungswechsels sind die Ergebnisse der Studie BOSTON als erheblich verzerrt anzusehen. Die klinischen Experten begründen das aus ihrer Sicht hohe Verzerrungspotential im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weiterhin damit, dass für einen Großteil der in die Studie BOSTON eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch aufgrund einer Bortezomib-Vorthherapie, das im Kontrollarm eingesetzte und weitgehend nicht fachinformationskonform verabreichte Regime aus Bortezomib und Dexamethason aus den zuvor genannten Gründen, nicht geeignet war.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.15–I.29	<p><b><u>Eingeschlossene Studie</u></b></p> <p>Zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie BOSTON (3), eine abgeschlossene, offene, aktiv kontrollierte, randomisierte Studie zum Vergleich von SVD (n = 196) gegenüber einer Therapie mit VD (n = 207) vor. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom mit ein bis drei Vortherapien. Der Eastern-Cooperative-Oncology-Group(ECOG)-Performance-Status (PS) musste einen Wert von 0 bis 2 aufweisen. Seit der letzten Bortezomib-Therapie mussten mindestens sechs Monate vergangen sein. Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung für eine Stammzelltherapie war kein Einschlusskriterium, eine erfolgte autologe Stammzelltransplantation musste mindestens einen Monat zurückliegen. Laut Fachinformation von Bortezomib ist eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung eine Voraussetzung für den Beginn einer Behandlung mit VD. In der Studie BOSTON haben etwa 65 % der Patientinnen und Patienten keine vorherige Stammzelltransplantation erhalten.</p> <p><b><u>Subgruppenanalysen</u></b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Subgruppenanalysen erlauben keine validen Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung.</p> <p>Der pU reklamiert einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität auf Grund eines berechneten OS-Vorteils für den SVD-Arm in einer</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie BOSTON zugrunde. In der Studie wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason verglichen.</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 Vortherapien. Insgesamt 402 Patientinnen und Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 195, Kontrollarm: N = 207). Die Stratifizierung erfolgte nach den überarbeiteten Internationalen Staging Systems (R-ISS) bei Screening (I/II vs. III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. &gt; 1) und einer vorangegangenen Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor (Nein vs. Ja).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 aufweisen, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwies. Die Patientinnen und Patienten durften eine Bortezomib-Therapie in der Vergangenheit nicht aufgrund einer Toxizität (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) abgebrochen haben. Zudem mussten vor Beginn mit der Studienmedikation mindestens 6 Monate seit der letzten Bortezomib-Therapie vergangen sein. Etwa 70 % der Studienpopulation (69 % im</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>post hoc gebildeten Ländergruppe (EU/GB/NA), die dem deutschen Versorgungskontext nahekommen soll. Abgesehen vom deskriptiven Charakter der Analyse ist die postulierte Vergleichbarkeit des Versorgungsstandards dieser Ländergruppe, die u. a. Bulgarien, Griechenland, Polen, Rumänien, Tschechische Republik und Ungarn einschließt, fragwürdig.</p>	<p>Interventionsarm, 70% im Kontrollarm) wurde zuvor bereits mit Bortezomib behandelt. Bei 9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 14 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm bestand dabei eine Refraktarität gegenüber der vorherigen Bortezomib-Therapie.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.30–I.44</p>	<p><b><u>Endpunkte Nutzen</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p><b><u>Gesamtüberleben (OS)</u></b></p> <p>Für den Endpunkt OS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings ist dieses Ergebnis bereits wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit „Treatment Switching“ vom Vergleichs- in den Interventionsarm und der fehlenden Angaben zu den Folgetherapien potenziell hoch verzerrt. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Hinzu kommt außerdem, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation im hinteren Verlauf der Kurven kreuzen. Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Alter könnte die sich kreuzenden Verlaufskurven möglicherweise erklären. Ohne genaue Angaben dazu, wie viele der Patientinnen und Patienten sich in der jeweiligen Subgruppe (Alter <math>\geq 65</math> Jahre und Alter <math>&lt; 65</math> Jahre) befinden, die aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor gewechselt haben und zu welchem Zeitpunkt die Wechsel stattgefunden haben, lassen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b><u>Mortalität</u></b></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie BOSTON ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason feststellen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist aufgrund der obenstehend genannten Gründe als erheblich verzerrt anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretieren.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als nicht sinnvoll interpretierbar eingeschätzt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Es zeigte sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD; ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20)</i></p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CIPN20, liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Es lag kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD vor; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD; ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.30–I.44</p>	<p>geeigneten Daten vor. Ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD lag nicht vor; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu den Endpunkten Nutzen zu.</p> <p><b><u>Endpunkte Schaden</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von SVD im Vergleich zu VD. Für beide Endpunkte ergab sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE) und Katarakt (schwere UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Katarakt zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von SVD im Vergleich zu VD. Für diese Endpunkte zeigte sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD.</p> <p><i>Periphere Neuropathie (schwere UE)</i></p> <p>Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von SVD im Vergleich zu VD; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Weitere spezifische UE</i></p> <p>Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von SVD im Vergleich zu VD. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD.</p> <p>Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen besteht ein Anhaltspunkt für einen höheren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schaden von SVD im Vergleich zu VD. Bei Männern gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von SVD gegenüber VD; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für männliche Patienten nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu den Endpunkten Schaden zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.45–I.49</p>	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Insgesamt ergeben sich für das IQWiG ausschließlich negative Effekte für SVD im Vergleich zu VD. Alle diese negativen Effekte betreffen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung.</p> <p>Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen und die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität nicht sinnvoll interpretierbar sind, ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.</p> <p>In der vorliegenden Datensituation sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretierbar. Dies betrifft auch die beobachtete Effektmodifikation durch das Alter, die einen Nachteil für Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre und einen Vorteil für die ≥ 65-Jährigen zeigt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse liegen ausschließlich Nachteile für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor, die in der Zunahme von Nebenwirkungen bestehen.</p> <p>Diese Nachteile weisen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.</p> <p>Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es lässt sich für das IQWiG aufgrund der beschriebenen Datensituation weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen ableiten.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Daten zum progressionsfreien Überleben zeigen einen Vorteil von SVD gegenüber VD; ein Zusatznutzen lässt sich daraus für das Gesamtkollektiv jedoch nicht belegen. Zum einen, weil die Mehrheit der Patienten keine adäquate ZVT erhalten hat und zum anderen ergibt sich kein Hinweis auf einen Vorteil für das OS oder ein sicherer nachweisbarer Vorteil für die Lebensqualität.</p> <p>Dem steht eine erhöhte Nebenwirkungsrate gegenüber, mit Ausnahme der Neuropathien, die aufgrund der niedrigeren Bortezomib-Dosis seltener beobachtet wurden.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT als nicht belegt an.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Stemline Therapeutics B. V.: Fachinformation "Nexpovio 20 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2022.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf) (letzter Zugriff: 12. Januar 2023). Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, Stand: Februar 2022.
3. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1563-1573.

### 5.3 Stellungnahme der 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 &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1480) von Nexpoxio (Selinexor) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.</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 + Bortezomib + Dexamethason gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als nicht belegt an. Als Begründung führt das Institut u.a. aus, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität nicht sinnvoll interpretierbar sind und für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen, weshalb eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich sei.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Berücksichtigung der Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>2. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</li> <li>3. Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li> </ol>	
<p><b>1. Berücksichtigung der Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>In Abschnitt I 4.1 erläutert das IQWiG, dass die Auswertungen des pU zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nicht geeignet sind und keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>Gegenstand der Kritik sind die vom pU gewählten Analysemethoden im Hinblick auf die unterschiedlichen Zykluslängen des Interventions- und Kontrollarms. Das IQWiG diskutiert verschiedene Analyseansätze zur Minimierung einer Verzerrung in den Ergebnissen, stellt jedoch fest, dass die verschiedenen Strategien Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile hinsichtlich des (möglichen) Verzerrungspotentials haben. Unabhängig von der Wahl der Analysemethode stellt das IQWiG fest, dass der pU sachgerecht eine Erhebung jeweils am 1. Tag eines Zyklus vornimmt. So werden unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb eines Zyklus vermieden und dadurch bedingte Verzerrungen vermindert.</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Grundsätzlich können beide Operationalisierungen geeignet sein, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im vorliegenden Fall sind jedoch beide Auswertungsmethoden aufgrund der sehr unterschiedlichen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie begrüßt die vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung vorgenommene Diskussion verschiedener Ansätze und deren Vor- und Nachteile im Hinblick auf die potentielle Verzerrung der Ergebnisse.</p> <p>Zur Minimierung der Auswirkungen unterschiedlicher Anzahlen an Erhebungszeitpunkten ist der Vorschlag des IQWiG, lediglich Auswertungen in der Analyse zu berücksichtigen, die zum gleichen Zeitpunkt erfolgen, aus Sicht von AbbVie nachvollziehbar.</p> <p>Die stattfindende Diskussion zeigt jedoch die Kontroversität der verschiedenen Analysemethoden für den Fall des Vorliegens von Daten unterschiedlicher bzw. asynchroner Erhebungszeitpunkte und Unterschieden in den Anzahlen an Erhebungszeitpunkten zwischen den Studienarmen aufgrund unterschiedlicher Zykluslängen. Aufgrund der Kontroversität sollte die vom pU vorgelegte Analysemethode akzeptiert werden und die Eignung der eingereichten Daten neu bewertet werden.</p>	<p>Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht geeignet.</p> <p>Im Interventionsarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 5-Wochen Zyklus. Im Kontrollarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 3-Wochen-Zyklus, bzw. ab dem 9. Zyklus am 1. Tag eines jeden 5-Wochen-Zyklus. Somit ergeben sich bis Woche 21 lediglich 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, aber 7 Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm, was zu Verzerrungen führen kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wären zur Ableitung eines Zusatznutzens zusätzliche Analysen mit gleicher Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen erforderlich gewesen, die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jedoch nicht vorgelegt hat.</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CIPN20 sind somit nicht bewertbar.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie BOSTON mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine bewertbaren Daten vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>  <b>E.</b>                  Durch den G-BA wurde für das Verfahren folgende ZVT definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p><u>Position von AbbVie:</u>                  Der klinische Stellenwert von klassischen Zytostatika ist vor dem Hintergrund der Zulassung neuartiger, zielgerichteter und wirksamer Therapieoptionen für das RRMM als begrenzt anzusehen. Für die Kombination aus Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin liegen keine eindeutigen Empfehlungen in aktualisierten internationalen Leitlinien sowie relevanter Literatur für die zweite Therapielinie des</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:  <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Multiplen Myelom vor (2, 3). Diese Therapieoption entspricht demzufolge nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und ist somit aus Sicht von AbbVie für die gegenständliche Bewertung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.</p> <p>Daneben ist anzumerken, dass weitere vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertete und wirksame Therapieoptionen vom G-BA nicht als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet definiert wurden, wie z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab + Carfilzomib und Dexamethason (4)</li> <li>- Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason (5)</li> <li>- Daratumumab + Pomalidomid und Dexamethason (6)</li> <li>- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason (7)</li> <li>- Ixazomib + Lenalidomid und Dexamethason (8)</li> </ul>	<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></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"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> </ol>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Für das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms sind unabhängig von der Therapielinie neben Selinexor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:</p> <p>Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid,</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Teclistamab<sup>15</sup> 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 Therapie mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 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"><li>• Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022</li><li>• Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021</li><li>• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022 und vom 15. September 2022</li></ul>

---

<sup>15</sup> Derzeit in Deutschland nicht verfügbar

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021</li> <li>• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016</li> <li>• Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.</p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. September 2022 für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason und für die Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Auch diese beiden Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Diese Kombination wird ebenfalls als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu.</p> <p>Die Kombinationstherapie aus Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie ebenfalls kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach werden die Kombinationstherapien Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason, Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason, Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason jeweils nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz sind Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Melphalan Flufenamid in Kombination mit Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die folgenden Kombinationen gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</li> </ul> <p>Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.</p>
<p><b>3. Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b></p> <p>Das IQWiG führt an verschiedenen Stellen in der Nutzenbewertung aus, dass die Beobachtungsdauern u.a. für Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. für patientenberichtete Endpunkte deutlich bzw. systematisch verkürzt sind (S. 1.23, 1.28). Als Begründung nennt das IQWiG, dass sich die beobachteten Effekte auf einen Zeitraum bis 30 Tage nach der Behandlung beziehen.</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>In Bezug auf die Erhebung patientenberichteter Endpunkte bleibt aus Sicht von AbbVie unklar, zu welchem Ausmaß bei einer langfristigen Erhebung von PRO über verschiedene therapeutische Interventionen hinweg der eingetretene Effekt auf die ursprünglich zu betrachtende</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Intervention zurückzuführen ist. Zudem bleibt offen, ob eine Beobachtung von patientenberichteten Endpunkten beispielsweise bis zum Tod aus logistischen, technischen, rechtlichen und ethischen Aspekten der Studienplanung und -durchführung möglich, sinnvoll und/oder praktikabel ist. Die Erhebung von PRO sollte daher nicht zum Selbstzweck werden, sondern im Verhältnis zur Sinnhaftigkeit und Interpretierbarkeit sowie unter Berücksichtigung der Patientenbelastung stehen (9, 10). Zuletzt steht die Forderung nach verlängerten Erhebungszeiträumen potentiell im Zielkonflikt zu den hohen qualitativ-methodischen Kriterien für die Auswertbarkeit der Analysen, insbesondere bezogen auf die Rücklaufquoten, die bei fortlaufender Erhebungszeit mit einer Abnahme einhergehen (11). Eine Beobachtung nach Behandlungsende kann je nach Indikationsgebiet und Therapie wichtig sein, jedoch muss die Dauer im Verhältnis zu Sinnhaftigkeit, Realisierbarkeit und ethischen Aspekten stehen.</p>	<p>somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Grundsätzlich können beide Operationalisierungen geeignet sein, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im vorliegenden Fall sind jedoch beide Auswertungsmethoden aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht geeignet.</p> <p>Im Interventionsarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 5-Wochen Zyklus. Im Kontrollarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 3-Wochen-Zyklus, bzw. ab dem 9. Zyklus am 1. Tag eines jeden 5-Wochen-Zyklus. Somit ergeben sich bis Woche 21 lediglich 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, aber 7 Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm, was zu Verzerrungen führen kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wären zur Ableitung eines Zusatznutzens zusätzliche Analysen mit gleicher Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen erforderlich gewesen, die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jedoch nicht vorgelegt hat.</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CIPN20 sind somit nicht bewertbar.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie BOSTON mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienarmen sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine bewertbaren Daten vor.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

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. 1480, Selinexor, (multiples Myelom  $\geq 1$  Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A22-100, Version: 1.0, Stand: 23.12.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Selinexor-D-863.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-863.pdf). [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
2. 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.
3. Moreau P, Kumar SK, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e105-e18.
4. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
5. 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](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].
6. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
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 Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom), 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-456\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 11.01.2023].
8. 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), Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason), 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8442/2022-04-21\\_AM-RL-XII\\_Ixazomib\\_D-753\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8442/2022-04-21_AM-RL-XII_Ixazomib_D-753_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 11.01.2023].

9. Aiyegbusi OL, Roydhouse J, et al. Key considerations to reduce or address respondent burden in patient-reported outcome (PRO) data collection. *Nature Communications*. 2022;13(1):6026.
10. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies 2016. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf). [Zugriffsdatum: 04.01.2023].
11. Neve OM, van Benthem PPG, et al. Response rate of patient reported outcomes: the delivery method matters. *BMC Medical Research Methodology*. 2021;21(1):220.

#### 5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. I.30). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der BOSTON Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2014, Mols et al. 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.</p> <p>Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz,</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen.</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungs-behörden</p>	<p>insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.</p> <p>Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 19.01.2023.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf), abgerufen am: 19.01.2023.
3. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. and Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 19.01.2023.
5. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 19.01.2023.
6. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. and Davies, F. E. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
7. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. and Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
8. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. and van de Poll-Franse, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
9. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., Campbell, J. and Boyle, I. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.
10. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. and Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.

## 5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Selinexor (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die in der Hämatologie einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln.</p> <p>Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Selinexor.</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 24, Zeile 6 ff	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt.</u></p> <p>In der Dossierbewertung A22-100 vom 23.12.2022 zu Selinexor (Multiples Myelom, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, <math>\geq 1</math> Vortherapie) folgt das IQWiG der Einschätzung des pU nicht, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) patientenrelevant ist (1).</p> <p>In der Studie BOSTON ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Datum des Todes wegen jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die Bewertung der Progression erfolgte durch ein unabhängiges Beurteilungsgremium (2).</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Roche teilt diese Auffassung des IQWiG nicht. In der Onkologie ist Progressionsfreies Überleben ein wesentlicher Endpunkt in klinischen Studien und wird von Zulassungsbehörden als relevant eingestuft (3–5). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:

- Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Im Falle des Multiplen Myeloms nennt die DGHO Leitlinie neben einer Kontrolle der Multiplen Myelom-bedingten Symptome und der Vermeidung von Endorganschäden, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit als wichtiges Therapieziel. Weiterhin deutet sich für das Multiple Myelom eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie Überleben als wertvoller Indikator dienen (6). Krankheitsprogression stellt in der Onkologie häufig das Kriterium für den Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom (7). Ein Therapiewechsel kann zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen, was sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.
- Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten vor allem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Das Vermindern oder Herauszögern des Progresses und einer damit einhergehenden Symptomatik z.B. Frakturen durch Vergrößerung von Knochenläsionen oder Dialysepflicht durch fortschreitende Niereninsuffizienz, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Jede Krankheitsprogression bedeutet außerdem für die Patienten eine

enorme psychische Belastung. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel (8).

- Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (4, 5, 9). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (10).
- Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang (3).

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie BOSTON eine statistisch signifikante Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 29 %. Die Zeit bis zum Eintreten der Progression verlängerte sich bei Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason um 3,7 Monate (im Median) gegenüber der Vergleichstherapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (2).

Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und als Morbiditätsparameter in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens beim Multiplen Myelom zu berücksichtigen.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.</p> <p>Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.</p>
--	--

		<p>Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
--	--	---

## 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_SelineXor-D-863.pdf) [aufgerufen am: 23.01.2023].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (www.g-ba.de). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V SelineXor (Nexpovio®): Modul 4A. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6114/2022\\_09\\_28\\_Modul4A\\_SelineXor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6114/2022_09_28_Modul4A_SelineXor.pdf) [aufgerufen am: 23.01.2023].
3. CrossRef. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 23.01.2023].
4. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [EMA/768937/2012]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf) [aufgerufen am: 23.01.2023].
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5.
6. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*; 59:75–84, 2017. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019.
7. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Multiples Myelom: onkopedia leitlinien. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 23.01.2023].
8. CrossRef. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M et al. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. URL: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2817%2930398-4> [aufgerufen am: 23.01.2023].
9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V: Pomalidomid; 2.12.2013.
10. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 29.10.2010.

## 5.6 Stellungnahme der 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: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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, nach mind. 1 Vortherapie, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; 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><b>Hintergrund:</b></p> <p>Selinexor ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest.</p> <p>Das IQWiG sieht, basierend auf der Studie BOSTON, den Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt an.</p>	
<p><b>Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung:</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieser zeigte einen statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteil zugunsten von Selinexor (HR = 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,93]; p = 0,0124). Der Endpunkt wurde in der Nutzenbewertung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht berücksichtigt. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) nennt die Verlängerung des PFS als ein wesentliches Therapieziel bei Patienten mit Multiplem Myelom (<sup>1</sup>onkopedia, et al., 2018).</p> <p>Auch aus Sicht von GSK stellt progressionsfreies Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms dar, welcher auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.</p> <p>Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p> <p>Die für die Indikation: “erwachsene Patienten mit multipltem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben“ festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet laut G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit multipltem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Am 13. Mai 2019 hat Pomalidomid die Zulassungserweiterung für die Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms erhalten:  <i>„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“</i> (<sup>2</sup>BMS, 2021) und wurde daraufhin auch der Nutzenbewertung unterzogen.</p> <p>Die DGHO Leitlinie zum Multiplen Myelom datiert in der aktuellen Version auf Mai 2018 und bildet diese Zulassungserweiterung (noch) nicht ab. In der Stellungnahme zu der vorläufigen Nutzenbewertung (<sup>3</sup>DGHO, 2019) dieser Indikationserweiterung stellt die DGHO allerdings schon fest:  <i>„Pomalidomid /Bortezomib/Dexamethason erweitert das Spektrum der Therapieoptionen nach Vortherapie nach Lenalidomid um eine wirksame Kombination. Dies ist besonders im Hinblick auf den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid und Daratumumab in der Erstlinien- und Erhaltungstherapie von Bedeutung, weil sich für so vorbehandelte Patienten das Spektrum wirksamer Therapieoptionen im ersten Rezidiv</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>erweitert und damit auf mögliche Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besser Rücksicht genommen werden kann.“</i></p> <p>In den ESMO Leitlinien (<sup>4</sup>Dimopoulos, et al., 2021) wird diese Kombination als neue Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) in der Erstlinientherapie und im Progress dann Lenalidomid-sensitiven oder -refraktären Patienten sowie Bortezomib-sensitiven Patienten</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason in der Erstlinientherapie und im Progress, dann unabhängig vom Lenalidomid-Status</li> </ul> <p>GSK geht davon aus, dass sich hierdurch eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022, 5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die beschriebene Indikation ist um die Wirkstoffkombination „Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason“ zu erweitern.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Für das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms sind unabhängig von der Therapielinie neben Selinexor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:</p> <p>Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid,</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Teclistamab<sup>16</sup> 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 Therapie mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 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"><li>• Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022</li><li>• Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021</li><li>• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022 und vom 15. September 2022</li></ul>

---

<sup>16</sup> Derzeit in Deutschland nicht verfügbar

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021</li> <li>• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016</li> <li>• Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.</p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. September 2022 für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason und für die Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Auch diese beiden Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Diese Kombination wird ebenfalls als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu.</p> <p>Die Kombinationstherapie aus Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie ebenfalls kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach werden die Kombinationstherapien Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason, Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason, Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason jeweils nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz sind Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Melphalan Flufenamid in Kombination mit Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die folgenden Kombinationen gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li><li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li><li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li><li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</li></ul> Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

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. onkopedia; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (DGHO); Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (OeGHO). onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2018 11.01.2023. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. BMS, BristolMyersSquibb. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln 2021 04.01.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>.
3. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet). 2019 07.10.2019.
4. Dimopoulos MA; Moreau P; Terpos E; Mateos M-V; Zweegman S; Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(3): 309-22.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA. Verfahrensordnung Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2022 04.01.2023. Available from: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

## 5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio® Vorgangsnummer 2022-10-01-D-863
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> <i>Johnson &amp; 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-863) des pharmazeutischen Unternehmers Stemline Therapeutics B.V. veröffentlicht. Selinexor ist indiziert in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.</p> <p>Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Daratumumab Stellung.</p> <p>Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Schwellenwert für Responderanalysen des PRO Instrumentes EORTC QLQ-C30</li></ul>	<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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.31	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ CIPN20) sowie den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert in Modul 4 A als die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ (von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden Erhebung der patientenberichteten Endpunkte) um jeweils <math>\geq 15</math> Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung jedoch Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich [21].“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Responderanalysen des EORTC QLQ-C30 hat sich basierend auf der Arbeit von Osoba et al. (1998) zuletzt international eine MCID von 10 Punkten für alle Skalen etabliert, die jeweils 10 % der Skalenspannweite entspricht (1). Vor diesem Hintergrund hat das IQWiG geprüft, ob basierend auf der Konstruktion und Itemanzahl der jeweiligen Skalen, für Auswertungen mit einem Responsekriterium von 10 Punkten gegenüber einer Auswertung mit einem</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Grundsätzlich können beide Operationalisierungen geeignet sein, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im vorliegenden Fall sind jedoch beide Auswertungsmethoden aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht geeignet.</p>

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>Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite der EORTC-Skalen (entspricht 15 Punkten) Unterschiede in den Ergebnissen entstehen (2). Die Analyse ergab, dass sich lediglich für 2 der insgesamt 14 Skalen des EORTC QLQ-C30 bei Anwendung der beiden Responseschwellen 10 bzw. 15 Punkte in einer Responderanalyse unterschiedliche Anzahlen an Respondern ergeben können, während sie für die übrigen Skalen zu identischen Responderzahlen führen.</p> <p>Gemäß IQWiG und G-BA wird die Auswertung des EORTC mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) angesehen (2, 3). Eine Auswertung mittels der 15 %-Schwelle führt mit Ausnahme der Skalen <i>Körperliche Funktion</i> und <i>Fatigue</i> jedoch zu identischen Ergebnissen wie die Auswertung mittels einer Responseschwelle von 10 Punkten (2).</p>	<p>Im Interventionsarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 5-Wochen Zyklus. Im Kontrollarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 3-Wochen-Zyklus, bzw. ab dem 9. Zyklus am 1. Tag eines jeden 5-Wochen-Zyklus. Somit ergeben sich bis Woche 21 lediglich 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, aber 7 Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm, was zu Verzerrungen führen kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wären zur Ableitung eines Zusatznutzens zusätzliche Analysen mit gleicher Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen erforderlich gewesen, die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jedoch nicht vorgelegt hat.</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CIPN20 sind somit nicht bewertbar.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung</p>

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>von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine bewertbaren Daten vor.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-144.
2. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG Berichte - Nr. 1061, Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 25. Februar 2021*. 2021 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a20-97\\_atezolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]*. 2023 [abgerufen am: 20.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.

## 5.8 Stellungnahme des vfa

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><b>Hintergrund</b></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 in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA mehrere alternative Kombinationstherapien fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Ergebnisse einer randomisierten Studie (Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason) seien hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht sinnvoll interpretierbar. Eine Abwägung der negativen Effekte bei Nebenwirkungen sei zudem angesichts der nicht verwertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität nicht möglich. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hervorzuheben ist bei dieser Bewertung die erneute Kritik des IQWiG an den vorgelegten Auswertungen zu Responderanalysen mittels EORTC QLQ-C30. Hier kritisiert das IQWiG die vom Hersteller verwendete Responseschwelle von 15 Punkten und verweist auf die FAQs des G-BA, wonach bei EORTC QLQ-C30 ausnahmsweise Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich seien.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Inkonsistente Anforderungen an Responder-Analysen für patientenberichtete Endpunkte</b></p> <p>Laut IQWiG legt der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ</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 – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CIPN20) sowie den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert mit je <math>\geq 15</math> Punkte, was im Dossier mit den Vorgaben der aktuellen Allgemeinen Methoden 6.1 des IQWiG begründet wird. Die Analysen werden jedoch vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Als Begründung führt das Institut aus, dass für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule im Verfahren der frühen Nutzenbewertung Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten anstatt von 15 Punkten erforderlich seien. Dabei verweist das IQWiG auf die FAQs des G-BA „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ auf der Webseite des G-BA. Dieses <b>Vorgehen ist nach Auffassung des vfa strikt abzulehnen und sollte vom G-BA korrigiert werden.</b> Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>Zunächst ist daraus hinzuweisen, dass der vfa die neue Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen mit einem eignen generischen Richtmaß bereits <b>mehrfach kritisiert hat und auch weiterhin grundsätzlich ablehnt</b>, da sie insb. nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Dies wurde zuletzt auch durch die AWMF bestätigt. Unabhängig der bestehenden inhaltlichen Ablehnung braucht jedoch das AMNOG-Verfahren <b>verlässliche und transparente Anforderungen.</b> Das IQWiG hat in seinem Methodenpapier (trotz Kritik) für Responder-Analysen festgelegt, dass als Responsekriterium mind. oder genau 15 % der Skalenspannweite eingefordert werden. Ausnahmen sind hierfür nicht vorgesehen. Auch der G-BA fordert, darauf basierend, in seinen offiziellen und verbindlichen Vorgaben gemäß Anlage II.6 „Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ zum</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Kapitel im Abschnitt 4.3.1.3.1 ebenso Responderanalysen für mind. oder genau 15 % der Skalenspannweite. Insgesamt ist also festzustellen, dass sowohl das IQWiG-Methodenpapier wie auch die G-BA-Vorgaben für die Nutzendossiers eine neue Vorgabe von 15 % der Skalenspannweite enthalten.</p> <p>Dabei ist hinzuweisen, dass laut IQWiG in der spezifischen Situation des EORTC die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet (Erläuterung gemäß Nutzenbewertung A20-97). Entsprechend hat das IQWiG zuletzt die von pUs vorgelegten Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieses Vorgehen war inhaltlich nachvollziehbar.</p> <p>Die neue Vorgehensweise des IQWiG, jegliche Auswertungen mit einer 15 %-Schwelle für EORTC-Fragebögen mit dem Verweis auf die FAQs des G-BA ist weder konsistent noch nachvollziehbar. Damit ignoriert das IQWiG in fragwürdiger Art die Vorgaben des eigenen Methodenpapiers, aber auch die offiziellen Vorgaben des G-BA an die Dossievorlagen zugunsten von FAQs, die keinen verbindlichen Charakter aufweisen.</p> <p><b>Der vfa fordert den G-BA auf, die Analysen für EORTC-Fragebögen (die anhand der eigenen offiziellen Vorgaben erfolgen) zu berücksichtigen. Für die spezifischen Situation des EORTC sind zugleich ggf. die Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</b></p> <p>Abschließend wirft das neue Vorgehen des IQWiG erneut Fragen hinsichtlich der zuletzt geänderten Methoden für Responder-Analysen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf. Der vfa regt daher erneut an, sich dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft zu nähern, um die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern, anstatt einen inkonsistenten „one-size-fits-all“-Ansatz vorbei am aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin zu verfolgen.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ 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>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Selinexor nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></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>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 AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich 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: vfa

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 der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio® Vorgangsnummer 2022-10-01-D-863
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2022-20-01-D-863 bezieht, ist Selinexor (Nexpvio®) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen indiziert, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben<sup>1,2</sup>. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Selinexor erfolgte am 02.01.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>2</sup>.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie BOSTON zum Vergleich von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gegenüber einer Therapie mit Bortezomib + Dexamethason vor.</p> <p>Es konnte in der Studie ein effektiveres, schnelleres und dauerhafteres Ansprechen unter Selinexor gezeigt werden. Für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT) konnte ein signifikanter Vorteil der Therapie mit Selinexor + Bortezomib + Dexamethason gegenüber einer Therapie mit Bortezomib + Dexamethason festgestellt werden. Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor durch das IQWiG fließen patientenrelevante Endpunkte nicht in die Bewertung ein. Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des IQWiGs dem Zusatznutzen von Selinexor in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucef (Abecma®) vertreibt BMS mehrere</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 Selinexor Stellung zu nehmen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

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. 38f	<p><b>Endpunkt Gesamtüberleben (OS)</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS:</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung Ergebnisse zum Endpunkt OS nicht ein, obwohl dieser ein patientenrelevanter sekundärer Endpunkt der vorgelegten Studie BOSTON war. Das IQWiG gibt an, dass das Ergebnis des Endpunkts OS maßgeblich vom Einsatz adäquater Folgetherapien beeinflusst ist. Das Verzerrungspotential zum Endpunkt OS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung vom IQWiG aufgrund von fehlenden Daten zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch eingestuft. Insgesamt sieht das IQWiG die Ergebnisse zum Endpunkt OS als nicht sinnvoll interpretierbar an. Nach Ansicht von BMS sollte der Endpunkt OS im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Nahezu alle Patient:innen mit multiplen Myelom erhalten eine Folgetherapie<sup>3</sup>. In der im Dossier vorgelegten Zulassungsstudie wurde die Entscheidung zu einer Folgetherapie von entsprechenden Fachärzten auf Basis von publizierten Konsensempfehlungen für die Einleitung einer Folgetherapie der IMWG getroffen. Des Weiteren wurde zur Adjustierung des Crossover eine präspezifizierte Analyse mittel RPSFT-Methode durchgeführt. Bei dem vorliegenden AWG</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

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>mit Patient:innen die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben, wird ein sehr früher Zeitpunkt des Therapieverlaufs betrachtet. Generell ist hier eine Beobachtung des OS ohne den verzerrenden Einfluss durch Folgetherapien sehr unwahrscheinlich. Der pU führt eine im SAP präspezifizierte Adjustierung der Effektschätzer durch und verwendet dabei allgemein anerkannte Methodik <sup>4</sup>. Das Ergebnis dieser Analyse sollte daher bei der Bilanzierung der Nutzenaspekte berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse zum Endpunkt OS sollte bei der Bewertung des Zusatznutzen einbezogen werden.</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie BOSTON ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason feststellen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist aufgrund der obenstehend genannten Gründe als erheblich verzerrt anzusehen.</p>

Stellungnehmer: BMS

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)
		Zudem geht aus den Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) hervor: Für ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason, während für jüngere Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter negativer Effekt vorliegt. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.
S. 39	<p><b>Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS:</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl dieser der primäre Endpunkt der Studie BOSTON war. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

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>der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.<sup>5</sup> Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.<sup>6</sup> Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.<sup>6</sup> Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.<sup>8, 9, 10</sup> Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.<sup>6, 10, 11, 12</sup></p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.<sup>13</sup> Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.<sup>14</sup> Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.<sup>6</sup> Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.<sup>15</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.</p>

Stellungnehmer: BMS

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>Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht</p>

Stellungnehmer: BMS

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>beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.</p> <p>Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
S. 40	<p><b>Anmerkung: Responseschwelle EORTC QLQ-C30</b></p> <p><i>Zitat aus der IQWiG-Bewertung: „Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung jedoch Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich“</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den EORTC QLQ-C30 und QLQ CIPN20 Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um jeweils 15 % der Skalenspannweite vor.</p> <p>Mit der vom BMG genehmigten Modulvorlage vom 16.12.2021 ist eindeutig geregelt, dass für mit Skalen erhobene patientenberichtete Endpunkte aus Studien, in denen a priori keine Responderanalysen mit Responseschwellen über 15 % der Skalenspannweite spezifiziert wurden, als Responsekriterium eine Schwelle von genau 15 % der Skalenspannweite für das Dossier verwendet werden sollte. Das Vorgehen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BMS

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>des pharmazeutischen Unternehmers ist mithin nachvollziehbar und entspricht der Maßgabe der aktuellen Modulvorlage<sup>16</sup>.</p> <p>BMS ist dementsprechend von der Aussage des IQWiG überrascht, dass für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule im Verfahren der frühen Nutzenbewertung Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich sein sollten.</p> <p>In den „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ (Q&amp;A) auf der Webseite des G-BA, auf die das IQWiG in diesem Zusammenhang verweist, wird zwar ausgeführt, dass für den EORTC QLQ-C30 ausnahmsweise lediglich die bisher akzeptierte Schwelle von 10 Punkten darzustellen ist, jedoch wird hier auch darauf verwiesen, dass ab Genehmigung durch das BMG und Veröffentlichung im Bundesanzeiger, die neue Modulvorlage Anwendung findet<sup>16</sup>. Somit ist nicht erkennbar, ob die von dieser Modulvorlage abweichenden Aussagen zum EORTC QLQ-C30, die sich in den Q&amp;A finden, seit dem Wirksamwerden der Modulvorlage weiterhin zu berücksichtigen sind. Des Weiteren ist BMS unklar, wann die Aussagen auf die Webseite des G-BA gestellt wurden und welchen Stellenwert das Q&amp;A gegenüber der Modulvorlage aufweist.</p> <p>BMS befürwortet für patientenberichtete Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung ausdrücklich die Würdigung von Responseschwellen, deren klinische Relevanz allgemein anerkannt ist oder die bei Patient:innen als spürbare Veränderung nachgewiesen wurden, auch wenn diese Schwellen unterhalb von 15% der Skalenspannweite liegen.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Jedoch erschließt sich BMS nicht, warum eine Ausnahme von den Vorgaben der Modulvorlage ausschließlich beim EORTC QLQ-C30 und seinen Zusatzmodulen sinnvoll bzw. zwingend erforderlich sein sollte. In inhaltlicher Hinsicht ist diese Regelung gerade vor dem Hintergrund der vielen separat zu bewertenden Domänen/Skalen des EORTC QLC-C30, die häufig nur aus wenigen Items bestehen, im Vergleich zu anderen Fragebögen nicht nachvollziehbar<sup>16</sup>. So ist die Hürde für das Erreichen einer bewertungsrelevanten Verschlechterung (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) im Sinne der Anzahl verschlechterter Antworten bei anderen Fragebögen, bei denen ein umfangreicher Gesamtscore betrachtet wird, im Vergleich zu den Einzelskalen des EORTC QLQ-C30 bereits deutlich höher.</p> <p>Als Beispiel sei hier der FACT-G-Fragebogen genannt, dessen Gesamtscore aus den Antworten zu insgesamt 27 Einzelitems berechnet wird, deren Bewertung jeweils anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala erfolgt<sup>18</sup>. Bei diesem Fragebogen werden Verschlechterungen im Rahmen der Nutzenbewertung folglich erst dann berücksichtigt, wenn zumindest 17 der 27 Fragen eine Verschlechterung um 1 Antwortkategorie aufweisen (ohne das gleichzeitig irgendwelche Verbesserungen bei anderen Fragen vorliegen). Alternativ sind auch Verschlechterungen in weniger Fragen ausreichend, aber nur wenn entsprechend viele Antworten um mehr als 1 Antwortkategorie verschlechtert sind (z.B. wenn die Antworten bei 6 Fragen um 2 Kategorien und bei weiteren 5 Fragen um 1 Kategorie verschlechtert sind).</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Beim FACT-G muss eine Verschlechterung also über viele Fragen hinweg bestätigt werden, damit sie im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Aus Sicht von BMS ist dies insbesondere deshalb problematisch, weil anzunehmen ist, dass für Patient:innen bereits Verschlechterungen in einer einzigen Subskala/Domäne des FACT-G (z.B. dem Functional Well-Being) von Relevanz sein können. Um jedoch allein durch Verschlechterungen beim Functional Well-Being eine bewertungsrelevante Verschlechterung im FACT-G-Gesamtscore zu erreichen, müssten sich eine Patientin oder ein Patient pro Frage durchschnittlich um 2,4 Antwortkategorien verschlechtern (z.B. durch eine Verschlechterung um 2 Kategorien bei 4 Fragen und ganze 3 Kategorien bei den übrigen 3 Fragen), was in zahlreichen Situationen bereits aufgrund zu niedriger Ausgangswerte unrealistisch sein dürfte. Ebenso ist es für eine bewertungsrelevante Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores keineswegs ausreichend, wenn sich Patient:innen etwa in 3 der 4 Subskalen des FACT-G (z.B. beim Functional, Physical und Emotional Well-Being) konsistent um genau 15 % der Skalenspannweite verschlechtern, sofern nicht auch die verbliebende Subskala (also das Social/Family Well-Being) eine solche Verschlechterung aufweist oder die Verschlechterungen bei den ersten 3 Subskalen entsprechend noch höher ausfallen.</p> <p>Beim EORTC QLC-C30, der über keinen Gesamtscore verfügt, werden dagegen im Rahmen der Nutzenbewertung die Einzelskalen/Domänen herangezogen<sup>17</sup>. Diese umfassen nur zwischen 1 bis höchstens 5 Items, die jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet werden (mit Ausnahme der Skala Global Health Status/QoL, die aus 2 Items mit jeweils 7 Antwortkategorien besteht). Nachdem die Einzelskalen jeweils auf einen</p>	

Stellungnehmer: BMS

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>Wertebereich von 0 bis 100 transformiert werden, ist der kleinste mögliche Änderungsschritt bei vielen Skalen aufgrund der geringen Anzahl zugrundeliegender Items entsprechend groß (z.B. bei den Skalen mit nur 1 Item 33,3 Punkte und bei den Skalen mit nur 2 Items 16,7 Punkte). Zwischen einer Veränderung um mindestens 10 und 15 Punkte besteht deshalb überhaupt nur bei 2 Skalen des EORTC QLQ-C30 ein Unterschied (Fatigue und Physical Functioning). So umfasst beispielsweise die Skala zur Fatigue die 3 Fragen (1) "Mussten Sie sich ausruhen?", (2) "Fühlten Sie sich schwach?" und (3) "Waren Sie müde?". Verschlechtert sich eine Patientin oder ein Patient in nur 1 der Fragen um 1 Antwortkategorie, so liegt bereits eine Verschlechterung um 11,1 Punkte vor. Verschlechtert sich die Person dagegen in 1 Frage um 2 Antwortkategorien oder in 2 Fragen um 1 Antwortkategorie, beträgt die Verschlechterung bereits 22,2 Punkte (womit eine Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite erreicht wird).</p> <p>Hieraus wird ersichtlich, dass eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite insbesondere bei Fragebögen, die im Gegensatz zum EORTC QLC-C30 anhand eines Gesamtscores bewertet werden, eine unverhältnismäßig hohe Hürde darstellen kann. Vor diesem Hintergrund erscheint es BMS nicht angemessen, ausgerechnet beim EORTC QLC-C30 abweichend von der Modulvorlage eine niedrigere Responseschwelle zu fordern, jedoch bei anderen Fragebögen an der pauschalen Schwelle von 15 % der Skalenspannweite festzuhalten.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Forderung des IQWiG, von der Maßgabe der geltenden Modulvorlage abweichende Responseschwellen abzuweichen, ist im vorliegenden Fall zurückzuweisen. In entsprechenden Situationen sollte aufgrund der unklaren Vorgaben die Auswahl der Responseschwelle (10 oder 15 Punkte) dem pharmazeutischen Unternehmer obliegen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Selinexor nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

## Literaturverzeichnis

- 1 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexpovio-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexpovio-epar-medicine-overview_en.pdf), online abgerufen am 20.01.2023
- 2 [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Selinexor-D-863.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-863.pdf), online abgerufen am 20.01.2023
- 3 [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6114/2022\\_09\\_28\\_Modul4A\\_Selinexor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6114/2022_09_28_Modul4A_Selinexor.pdf), online abgerufen am 20.01.2023
- 4 Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Jul. PMID: 27466662.
- 5 SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- 6 ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- 7 STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- 8 DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- 9 EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/W/C500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/W/C500238764.pdf), abgerufen am: 17.01.2023.
- 10 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 17.01.2023.
- 11 ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.
- 12 STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
- 13 FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.
- 14 PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- 15 HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.
- 16 <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>, online abgerufen am 20.01.2023
- 17 <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>, online abgerufen am 20.01.2023

<sup>18</sup> FACIT-G Scoring Guidelines

## 5.10 Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selinexor (Nexpovio®)
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><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Selinexor (Nexpovio®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Selinexor ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Multiplen Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></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>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es blockiert Exportin 1 (XPO1).</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie BOSTON zum Vergleich von Selinexor / Bortezomib / Dexamethason versus Bortezomib / Dexamethason. Bortezomib wurde Selinexor-Arm einmal wöchentlich, im Kontrollarm zweimal wöchentlich appliziert. Etwa 70% der Pat. in der Zulassungsstudie hatten eine Bortezomib-Vorthherapie.</li> </ul>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Patienten-individuelle Therapie	beträchtlich	Hinweis	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	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selinexor führte gegenüber dem Kontrollarm zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 3,78 Monate; HR 0,71) und zur Erhöhung mindestens partieller Remissionen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.</li> <li>• 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.</li> <li>• Die allgemeine Lebensqualität war in beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.</li> </ul> <p>Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM. Der Zusatznutzen im aktuellen Versorgungskontext ist angesichts der Verfügbarkeit einer Vielzahl weiterer, hochwirksamer Therapieoptionen beim rezidivierten/refraktären MM und dem Fehlen direkt vergleichender Daten zwischen diesen Innovationen nicht quantifizierbar. Bei der Bewertung der neurologischen Nebenwirkungen ist die niedrigere Dosierung von Bortezomib im Selinexor-Arm und die Verfügbarkeit von alternativen Proteasom-Inhibitoren in der Versorgung zu berücksichtigen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></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</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>getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></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 der Zweitlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen 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>Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt, dass im ersten Rezidiv eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid angewendet werden soll.</p> <p>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. Die Wirksamkeit wurde zuerst bei intensiv vorbehandelten Pat. gezeigt [3, 4]. Selinexor wird oral appliziert.</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>Daten aus der Zulassungsstudie zu Selinexor bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Selinexor beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>ORR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> HR<sup>4</sup></th> <th>ÜL<sup>5</sup> HR<sup>4</sup></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BOSTON [5], Dossier</td> <td>nach 1-3 Vortherapien</td> <td>Bortezomib + Dexamethason</td> <td>Selinexor + Bortezomib + Dexamethason</td> <td>402</td> <td>63,3 vs 76,9  p = 0,0031</td> <td>9,46 vs 13,24  0,71  p = 0,0124</td> <td>32,76 vs 36,67<sup>6</sup>  0,88<sup>7</sup>  n. s.<sup>8</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> ORR – Ansprechrate, mindestens ein partielles Ansprechen (PR); <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant;</p>								Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> HR <sup>4</sup>	ÜL <sup>5</sup> HR <sup>4</sup>			BOSTON [5], Dossier	nach 1-3 Vortherapien	Bortezomib + Dexamethason	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	402	63,3 vs 76,9  p = 0,0031	9,46 vs 13,24  0,71  p = 0,0124	32,76 vs 36,67 <sup>6</sup>  0,88 <sup>7</sup>  n. s. <sup>8</sup>				
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> HR <sup>4</sup>	ÜL <sup>5</sup> HR <sup>4</sup>																						
BOSTON [5], Dossier	nach 1-3 Vortherapien	Bortezomib + Dexamethason	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	402	63,3 vs 76,9  p = 0,0031	9,46 vs 13,24  0,71  p = 0,0124	32,76 vs 36,67 <sup>6</sup>  0,88 <sup>7</sup>  n. s. <sup>8</sup>																						

## 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><b>4. Dossier und Bewertung von Selinexor</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></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 Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie BOSTON. Sie wurde im Juni 2017 gestartet. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Der finaler Datenschnitt zur Wirksamkeit erfolgt am 15. 2. 2021. Zusätzlich werden Daten eines ergänzenden Datenschnittes vom 22. 3. 2022 im Dossier präsentiert. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5-8].</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie BOSTON zugrunde. In der Studie wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason verglichen.</p> <p>Im Dossier liegen insgesamt drei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Datenschnitt vom 15. Februar 2021 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anforderung durch CHMP)</li> <li>- Datenschnitt vom 22. März 2022 mit Daten zur Mortalität (Anforderung durch CHMP)</li> <li>- Datenschnitt vom 5. Juni 2022 mit Daten zu Nebenwirkungen (Erhebung aufgrund des Studienendes)</li> </ul> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass zu diesen</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)
		Datenschnitten jeweils ausschließlich die bereits im Dossier vorgelegten Endpunkte erhoben wurden. Vor diesem Hintergrund werden für die vorliegende Bewertung Daten zur Mortalität aus dem Datenschnitt vom 22. März 2022, Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Datenschnitt vom 15. Februar 2021 sowie Daten zu den Nebenwirkungen aus dem Datenschnitt vom 5. Juli 2022 herangezogen.
	<p><b>4. 3.                    Patientenrelevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Gesamtüberlebenszeit</b></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 BOSTON war mit <b>32,76</b> vs <b>36,67</b> Monaten nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Da die Gesamtüberlebenszeit um etwa 2 Jahre länger als das mittlere progressionsfreie Überleben lag, wird die Gesamtüberlebenszeit vor allem durch die Art und Wirksamkeit der Nachfolgetherapien beeinflusst.</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie BOSTON ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason feststellen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist aufgrund der obenstehend genannten Gründe als erheblich verzerrt anzusehen.</p> <p>Zudem geht aus den Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) hervor: Für ältere Patientinnen</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>und Patienten <math>\geq 65</math> Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason, während für jüngere Patientinnen und Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre ein statistisch signifikanter negativer Effekt vorliegt. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde mit <b>9,46 vs 13,24</b> Monaten statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Im Selinexor-Arm lag die Ansprechrate mit <b>63,3 vs 76,9</b> Monaten signifikant höher als im Kontrollarm.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.</p> <p>Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer</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>Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.</p> <p>Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</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><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in BOSTON bei allen Pat. mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im Therapieverlauf keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Darüber hinaus wurden neurologische Symptome mittels der EORTC-QLQ-CIPN20-Skala erfasst. Dabei ergab sich für Sensorik eine signifikant geringere Polyneuropathie-bedingte Symptomlast im Selinexor-Arm. Bei der Motorik zeigte sich ein späteres Eintreten der Verschlechterung der Symptome.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Selinexor-Arm auftraten, waren Thrombozytopenie (39%), Fatigue (13%), Anämie (16%) und Pneumonie (11%). Periphere Neuropathien traten seltener als im Kontrollarm auf.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 18%.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht weist einige inhaltliche Defizite bei patientenrelevanten Endpunkten wie der Bewertung der Neuropathie (Dosis, Schweregrad CTCAE Grad 1/2, Risikofaktoren) und beim progressionsfreien Überleben auf. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. In Kombination mit Bortezomib und Dexamethason führte Selinexor zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Re-Therapie mit Bortezomib</u></p> <p>69,4% der Pat. in BOSTON hatten eine Bortezomib-Vorbehandlung. Zum jetzigen Zeitpunkt ist in Deutschland eine so hohe Rate von Re-Therapien mit Bortezomib ungewöhnlich. Bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor würde eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, vor allem mit Carfilzomib, oder mit einer anderen Substanzgruppe empfohlen.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der HTA-Methodik des IQWiG wird PFÜ nicht bewertet. Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben hier den Terminus PFÜ plus eingebracht. Er bedeutet, dass neben der Verzögerung des manchmal nur bildgebend oder laborchemisch nachweisbaren Progresses auch ein direkt klinisch relevanter Nutzen</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der deutschen S3-Leitlinie wird eine Re-Therapie von Bortezomib für Patientinnen und Patienten empfohlen, bei denen nach Beendigung der vorausgegangenen Therapie für mindestens 12 Monate eine partielle Remission (PR), sehr gute PR oder komplette Remission (CR) anhielt sowie eine gute Verträglichkeit der vorherigen Therapie vorlag. Dagegen wird bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv eine Umstellung des Therapieregimes in der S3-Leitlinie empfohlen. Auch die klinischen Experten empfehlen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, bei Vorbehandlung mit Bortezomib vor allem Carfilzomib.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.</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)
	für die Pat. nachweisbar sein muss. Das kann z. B. eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Reduktion der Nebenwirkungen sein.	<p>Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.</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 diesem Verfahren liegt im Selinexor-Arm eine niedrigere Neuropathie-Rate vor [8]. Neuropathie ist eine sehr belastende Nebenwirkung, bereits im Schweregrad CTCAE Grad 1/2. Die Fokussierung des IQWiG-Berichtes auf Nebenwirkungen im Grad 3/4 entspricht hier nicht dem Stand des Wissens und nicht der Versorgungsrealität. Die hohe Rate an Neuropathien im Kontrollarm von BOSTON ist auch durch die doppelt so hohe Bortezomib-Dosis im Vergleich zum Selinexor-Arm bedingt. Im Kontrollarm wurde Bortezomib an den Tagen 1 und 4, 8 und 11 usw. appliziert, im Selinexor-Arm wurde Bortezomib nur einmal wöchentlich gegeben. Auf ärztlicher Seite gibt es eine hohe Sensitivität für die neurologischen Nebenwirkungen. Beim Bestehen oder beim Auftreten von PNP-Zeichen würde Bortezomib durch ein nicht-neurotoxisches Arzneimittel ersetzt. Hierbei werden auch Nebenwirkungen im Schweregrad 1/2 berücksichtigt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Selinexor-assoziierten Nebenwirkungen Übelkeit und Fatigue werden in der klinischen Erfahrung von Pat. als belastend erlebt. In der Erfassung der Lebensqualität in BOSTON zeigte sich das allerdings nicht in einer messbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p>	<p>Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.</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)
	Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM. Der Zusatznutzen im aktuellen Versorgungskontext ist angesichts der Vielzahl weiterer, hochwirksamer Therapieoptionen beim rezidivierten/refraktären MM und dem Fehlen direkt vergleichender Daten nicht quantifizierbar.	Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.

## 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. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381(8):727–38.
4. 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. 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)
6. Mateos MV, Gavriatopoulou M, Facon T, et al. Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2021. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01071-9>.
7. Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by cytogenetic risk. *Am J Hematol* 96:1120–1130, 2021. DOI: [10.1002/ajh.26261](https://doi.org/10.1002/ajh.26261)
8. Sanchez L, Leleu X, Beaumont JL, et al. Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. *Am J Hematol* 96:E383–386, 2021. DOI: [10.1002/ajh.26282](https://doi.org/10.1002/ajh.26282)

### 5.11 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selinexor/Nexpovio®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## 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 (Nexpvio®) für das folgende Anwendungsgebiet veröffentlicht (1):</p> <p>Selinexor ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Aus Sicht von Takeda basiert die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit MGUS oder Multiplen Myelom sollte die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden. Krankheitsspezifische Faktoren sind der Myelom-Typ, die Zytogenetik, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung, der Infiltrationsgrad des Knochenmarks, die Hämoglobinkonzentration, der Ausdehnungsgrad der ossären Manifestationen, das Vorliegen extramedullärer Manifestationen und höhere ISS- bzw. R-ISS-Stadien. Als patientenspezifische Faktoren gelten unter anderem die Komorbiditäten, der Performancestatus bzw. das biologische Alter, der Therapiewunsch, die soziale Situation und die Entfernung des Wohnorts des Patienten zum nächstgelegenen geeigneten Behandlungsort. Zudem spielen therapiespezifische Faktoren, wie das Ansprechen und die Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie, eine wichtige Rolle bei der Wahl der Therapie (2).</p> <p>Als evidenzbasierte Empfehlung soll im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) angewendet werden, wobei unter neuen Substanzen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren verstanden werden (Empfehlungsgrad A) (2).</p> <p>In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triplet-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (z.B. ergab eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III Studien ein signifikant verbessertes OS und PFS der Triple-Therapie im Vergleich zur Dublet-Kombinationstherapie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></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"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> </ol>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(3). Für Patienten mit eingeschränkter Fitness können Dubletten aufgrund teilweise höheren Toxizität von Triplett-Therapien eine Therapieoption sein.</p> <p>Folgende Triplett-Therapien sind in der Medikamentenübersicht zur Rezidivtherapie als zugelassene Behandlungsoptionen aufgeführt (2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li> <li>- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Der hohe Stellenwert der Dreifachkombinationstherapien in der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem Multiplem Myelom spiegelt sich darüber hinaus in den Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wider.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Für das Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms sind unabhängig von der Therapielinie neben Selinexor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:</p> <p>Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagene vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid,</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die europäische Leitlinie “Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” der ESMO empfiehlt für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom eine Behandlung mit einer Dreifachkombinationstherapie oder der Zweifachkombination, bestehend aus Carfilzomib und Dexamethason. Die Wahl der Therapie richtet sich im Wesentlichen nach der Vorbehandlung der Patienten und der Sensitivität bzw. Refraktärität gegenüber Bortezomib und Lenalidomid (4).</p> <p>Die Leitlinie des NCCN sieht für Patienten mit 1-3 Vortherapien und einem Frührezidiv unter Berücksichtigung der Sensitivität und Refraktärität gegenüber Bortezomib und Lenalidomid ebenfalls bevorzugt Dreifachkombinationstherapien vor (5):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason</li><li>- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li></ul>	<p>Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Teclistamab<sup>17</sup> 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 Therapie mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 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"><li>• Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022</li><li>• Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021</li><li>• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022 und vom 15. September 2022</li></ul>

---

<sup>17</sup> Derzeit in Deutschland nicht verfügbar

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Die Autoren weisen darauf hin, dass die Wahl der geeigneten Therapie beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom zudem von patientenspezifischen Faktoren wie Gebrechlichkeit, Möglichkeit der Teilnahme an einer klinischen Studie, Nähe zu einem Krankenhaus, vorherige Stammzellsammlung und Patientenpräferenz abhängt.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>In der Gesamtschau der Empfehlungen der deutschen sowie internationalen Leitlinien zum Multiplen Myelom ist festzustellen, dass Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung vorrangig mit einer Dreifachkombinationstherapie behandelt werden sollen. Die Leitlinien bestimmen maßgeblich den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und sollten bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stärker berücksichtigt werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021</li> <li>• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016</li> <li>• Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.</p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. September 2022 für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason und für die Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Auch diese beiden Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Diese Kombination wird ebenfalls als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu.</p> <p>Die Kombinationstherapie aus Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie ebenfalls kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach werden die Kombinationstherapien Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason, Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason, Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason jeweils nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz sind Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Melphalan Flufenamid in Kombination mit Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die folgenden Kombinationen gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> </ul>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li><li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li><li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li><li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</li></ul> Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

## 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. 1480. Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-100; Version 1.0; Stand: 23.12.2022. . 2022.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Version 1.0 - Februar 2022, AWMF Registernummer: 018/035OL; [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); letzter Zugriff am 11.01.2023. 2022.
3. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y. 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. 2017;113:249-55.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Multiple Myelomam Version 3.2023 — December 8, 2022. 2022.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Selinexor**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Februar 2023

von 11.00 Uhr bis 12.17Uhr

– 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 rezidierten 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 hineinzuzinterpretieren, 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  $\mu\text{l}$  –, 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: 2021-B-285 Selinexor**

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

### Selinexor

[zur Behandlung des multiplen Myeloms; mindestens eine vorherige Therapie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016
- Elotuzumab – Beschluss vom 2. April 2020
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Carfilzomib – Beschluss vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021

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 Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
<b>Chemotherapien</b>	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiplres Myelom
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx®	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.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiplres Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom
<b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b>	
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®	Bortezomib 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 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®	Daratumumab ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>
Elotuzumab L01XC23 Emluciti®	Emluciti 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)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten 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<sup>1</sup></p>	<p>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 haben.</p>
<p>Isatuximab L01XC38 Sarclisa®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</li> <li>- In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</li> </ul>
<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>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 rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p>
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

<sup>1</sup> Idecabtagen vicleucel ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten 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.</li> </ul>
Selinexor L01XX66 Nexpovio®	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.
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom</li> <li>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen</li> </ul>
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom</li> </ul> Palliativtherapie maligner Erkrankungen
<b>Immunstimulanzen</b>	
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	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

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2021-B-285 (Selinexor)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 27. September 2021

## **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.....	37
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	47
Referenzen.....	49
Anhang.....	50

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiDs	immunomodulatory drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOT	Line of therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network metaanalysis
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
RR	Relatives Risiko
PI	proteasome inhibitor
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 Multiplen Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiplenes Myelom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.06.2020 durchgeführt, die Folge Recherchen am 05.01.2021 und 11.03.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folge Recherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 754 Referenzen. 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 Quellen 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. Nachträglich wurde ein Beschluss des G-BA von Juli 2021 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt drei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### 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 I<sup>2</sup> 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	Dimopoulos, 2013	Bortezomib and vorinostat	Bortezomib	317	320	14,2	7,63	6,83	29-86	1-3
POLLUX	Dimopoulos, 2016a	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	286	283	13,5	NR	18,4	34-89	1+
ENDEAVOR	Dimopoulos, 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	Mataos, 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	Dimopoulos, 2020	Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone	Carfilzomib and dexamethasone	312	154	17	NR	15,8	NA	1-3
ICARIA-MM	Attal, 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 controls 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%

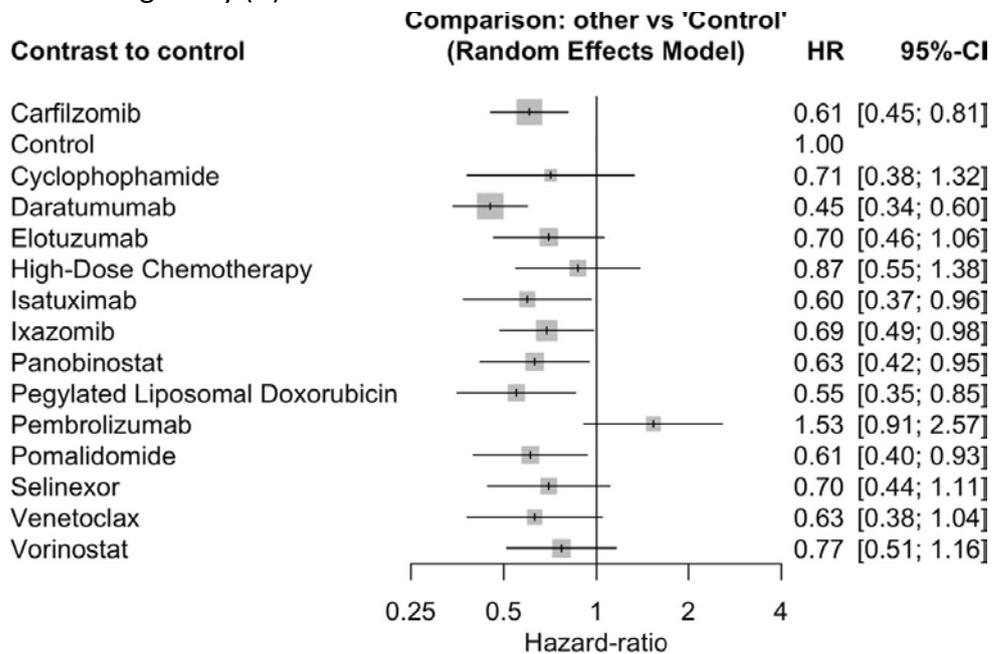




Table 2 Hazard ratios for PFS

Carfilzomib	Control	Cy	Data	Elotuzumab	High-dose chemo	Isatuzumab	Isazomib	Pano	Pegylated liposomal doxorubicin	Pembro	Poma	Selinexor	Venetoclax	Vortioxet
0.61 [0.45; 0.81]	Control													
0.85 [0.43; 1.69]	1.41 [0.76; 2.63]	Cy												
1.34 [0.90; 2.00]	2.21 [1.68; 2.92]	1.57 [0.79; 3.11]	Data											
0.86 [0.52; 1.43]	1.43 [0.95; 2.16]	1.01 [0.48; 2.14]	0.65 [0.39; 1.06]	Elotuzumab										
0.70 [0.40; 1.20]	1.15 [0.72; 1.82]	0.82 [0.38; 1.77]	0.52 [0.30; 0.89]	0.80 [0.43; 1.49]	High-dose chemo									
1.02 [0.58; 1.77]	1.68 [1.04; 2.70]	1.19 [0.54; 2.61]	0.76 [0.44; 1.32]	1.17 [0.63; 2.20]	1.46 [0.75; 2.83]	Isatuzumab								
0.88 [0.56; 1.38]	1.45 [1.02; 2.06]	1.03 [0.50; 2.11]	0.66 [0.42; 1.02]	1.02 [0.59; 1.74]	1.26 [0.71; 2.25]	0.86 [0.48; 1.56]	Isazomib							
0.96 [0.58; 1.58]	1.59 [1.06; 2.38]	1.13 [0.54; 2.37]	0.72 [0.44; 1.17]	1.11 [0.62; 1.98]	1.38 [0.75; 2.56]	0.95 [0.51; 1.77]	1.09 [0.64; 1.87]	Pano						
1.10 [0.65; 1.87]	1.82 [1.17; 2.83]	1.29 [0.60; 2.77]	0.82 [0.49; 1.39]	1.27 [0.70; 2.33]	1.58 [0.84; 3.00]	1.08 [0.57; 2.08]	1.25 [0.71; 2.20]	1.15 [0.63; 2.09]	Pegylated liposomal doxorubicin					
0.40 [0.22; 0.72]	0.65 [0.39; 1.10]	0.46 [0.21; 1.04]	0.30 [0.16; 0.53]	0.46 [0.24; 0.89]	0.57 [0.28; 1.14]	0.39 [0.19; 0.79]	0.45 [0.24; 0.84]	0.41 [0.21; 0.80]	0.36 [0.18; 0.71]	Pembro				
0.99 [0.59; 1.66]	1.64 [1.07; 2.51]	1.16 [0.55; 2.48]	0.74 [0.45; 1.23]	1.15 [0.64; 2.07]	1.43 [0.76; 2.67]	0.98 [0.52; 1.85]	1.13 [0.65; 1.96]	1.03 [0.57; 1.86]	0.90 [0.49; 1.66]	2.51 [1.28; 4.91]	Poma			
0.86 [0.50; 1.48]	1.43 [0.90; 2.26]	1.01 [0.47; 2.20]	0.65 [0.38; 1.10]	1.00 [0.54; 1.85]	1.24 [0.65; 2.38]	0.85 [0.44; 1.65]	0.98 [0.55; 1.75]	0.90 [0.49; 1.66]	0.78 [0.42; 1.48]	2.19 [1.09; 4.36]	0.87 [0.47; 1.63]	Selinexor		
0.96 [0.54; 1.72]	1.59 [0.96; 2.63]	1.13 [0.51; 2.51]	0.72 [0.40; 1.28]	1.11 [0.58; 2.13]	1.38 [0.70; 2.74]	0.95 [0.47; 1.89]	1.09 [0.59; 2.02]	1.00 [0.52; 1.91]	0.87 [0.45; 1.70]	2.43 [1.18; 5.01]	0.97 [0.50; 1.87]	1.11 [0.56; 2.19]	Venetoclax	
0.79 [0.48; 1.30]	1.30 [0.86; 1.95]	0.92 [0.44; 1.94]	0.59 [0.36; 0.96]	0.91 [0.51; 1.62]	1.13 [0.61; 2.09]	0.77 [0.41; 1.45]	0.90 [0.52; 1.53]	0.82 [0.46; 1.46]	0.71 [0.39; 1.30]	1.99 [1.03; 3.85]	0.79 [0.44; 1.43]	0.82 [0.43; 1.56]	Vortioxet	

Comparisons are columns against rows. For example, HR of carfilzomib, compared with control, is 0.61 (first column, second row). Cy: cyclophosphamide; Dara: daratumumab; Pano: panobinostat; Poma: pomalidomide; HDT: high-dose therapy (autologous stem-cell transplantation); Pembro: pembrolizumab; Poma: pomalidomide. In bold are statistically significant results

- OS
  - more potent therapies lead to better survival (HR = 0.83; 95CI 0.76–0.90)
  - Heterogeneity ( $I^2$ ) = 0%

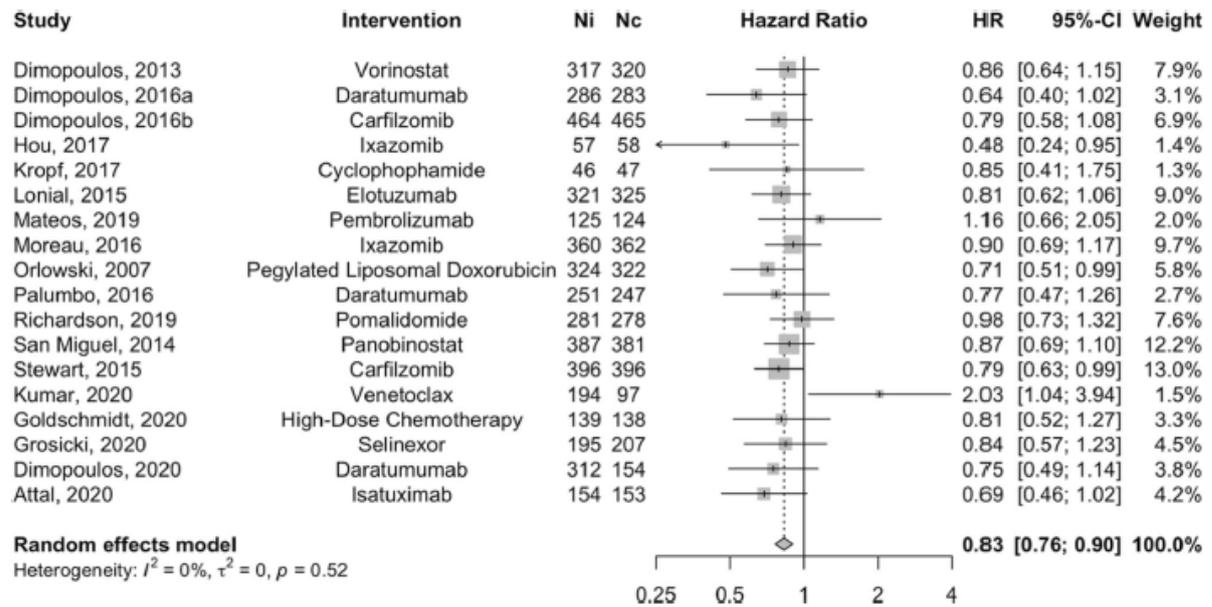
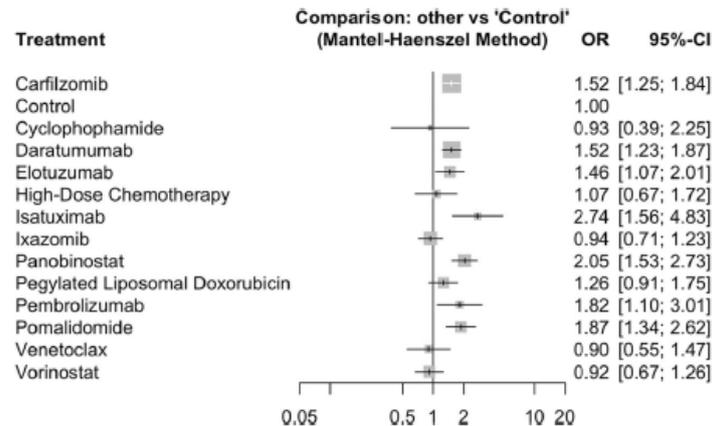


Fig. 4 Standard forest plot for OS

- 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 [4].**

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:

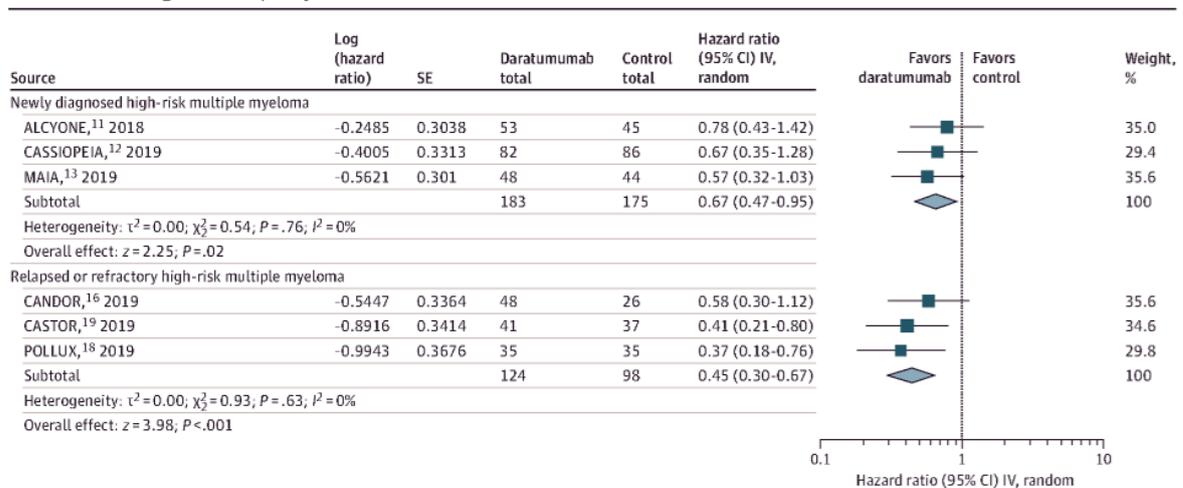
Five of 6 studies had a low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 83%) and allocation concealment (selection bias, 83%). For the CANDOR study,<sup>16</sup> the risk of bias could not be evaluated owing to the availability of limited published data in abstract form only.<sup>16</sup> 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,<sup>10</sup> CASTOR,<sup>14</sup> and POLLUX<sup>15</sup>) 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.

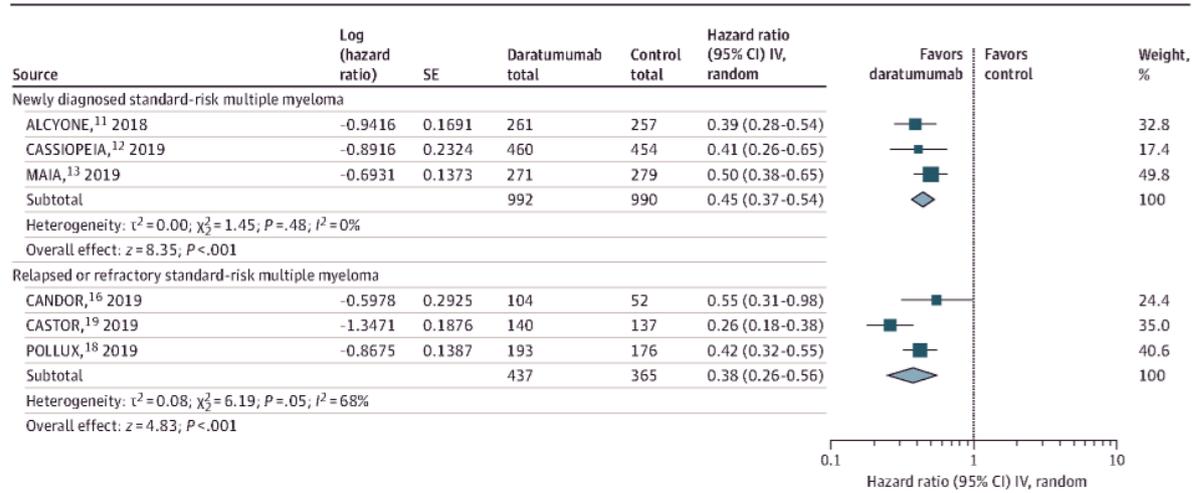
Figure 2. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With High-risk Multiple Myeloma



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,<sup>9</sup> 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

---

**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 <sup>2</sup>		20/27 mg/m <sup>2</sup>		20/36 mg/m <sup>2</sup>	
	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
<b>ASPIRE; Stewart, 2015</b>	+	+	-	+	+	+	?
<b>ENDEAVOR; Dimopoulos, 2015</b>	+	+	-	+	+	+	+
<b>FOCUS; Hajek, 2017</b>	+	+	-	-	+	?	?
<b>CLARION; Facon, 2019</b>	+	+	-	?	+	?	?

+: 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 [7] mit ähnlicher Fragestellung, gleicher Intervention und identischen Studien (ASPIRE, ENDEAVOR)

---

### **Weisel K et al., 2019 [8].**

A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis

#### **Fragestellung**

Patients experiencing a first relapse after IMiD-based induction therapy should be switched to IMiD-free regimens. The current study used an NMA to examine specifically comparisons of IMiD-free combination regimens in patients with RRMM.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Additional criteria added to the NMA

- Patients who were relapsed and/or refractory were randomized to treatment (exclusion of patients who had responded to initial treatment in a prerandomized phase, and then randomized to treatment)

##### Intervention/Komparator:

- Inclusion of studies that compared two or more licensed treatments that were considered relevant comparators in RRMM. This included treatments undergoing, or being prepared for, regulatory body prelicensing review, already licensed, or routinely used treatments

- Exclusion of studies examining the efficacy of interferon alpha, conditioning chemotherapy to prepare for stem cell transplantation, maintenance therapy, preferred sequence of treatments, and treatments aimed at managing complications of RRMM

Additional criteria added to the NMA:

- Studies that compared two or more active IMiD-free regimens
- Exclusion of studies that only compared the different regimens of the same active drug or compared dose escalations of the same drug

#### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

#### Recherche/Suchzeitraum:

- In Medline + Embase + Cochrane Library from January 1, 1995 to November 3, 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Study quality was assessed using the Centre for Reviews and Dissemination guidance document checklist, with each trial being assigned an overall rating of quality, as appropriate

#### NMA-spezifische Angaben

- An assessment was made on the feasibility of conducting an NMA of efficacy outcomes in the identified RCTs. This was informed by eliciting views from key opinion-leaders and clinical experts on the comparability of the patient-selection criteria that had been used in the individual studies. RCTs were considered for the NMA only if they had two or more treatment arms of interest for the network of IMiD-free regimens.
- All analyses were conducted within a Bayesian framework
- As there was only one study per treatment comparison, only fixed effects models were fitted, and it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.
- To assess the robustness of results from the base-case analysis, subgroup analyses for PFS were conducted. These explored whether or how clinically meaningful treatment-effect modifiers affected the NMA results. Specifically, these analyses involved stratification by previous LOT (one prior LOT vs. two or more prior LOTs), patients with/without prior bortezomib exposure, and patients with/without prior IMiD exposure

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies

## Charakteristika der Studien

Table 2. Study and patient characteristics from RCTs included in the NMA.

Trial	Intervention (dosage); number of patients	Outcomes	Median (range) prior LOT at baseline	Prior treatment criteria	Prior treatment exposure at baseline (%)	Prior treatment patients relapsed on/were refractory to (%)
Base-case analyses CASTOR [11]	Daratumumab (16 mg/kg) + bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR <sup>a</sup> OS: HR <sup>a</sup> ORR: SCR + CR + VGPR + PR	≥ 1 Median: 2 (range: 1–10)	Include: Progression on last regimen Exclude: Bortezomib refractory; prior daratumumab, allogeneic SCT	Bortezomib: 65.5% Thalidomide: 49.4% Lenalidomide: 42.0% Dexamethasone: 90.6% Carfilzomib: 4.4% ASCT: 61.2%	Refractory to IMiD only: 32.9% Refractory to PI only: 1.4% Refractory to both PI and IMiD: 3.2% Lenalidomide-refractory: 28.3% Thalidomide-refractory: 11.2% Pomalidomide-refractory: 2.6% Ixazomib-refractory: 2.2% Carfilzomib-refractory: 1.8% Bortezomib-refractory: 0.6% NR
ENDEAVOR [9]	Carfilzomib (27 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: HR <sup>a</sup> ORR: SCR + CR + VGPR + PR	1–3 Median: 2 (range: 1–4)	Exclude: Bortezomib or carfilzomib refractory	Bortezomib: 54% Thalidomide: 49% Lenalidomide: 38% Carfilzomib: <1%	NR
PANORAMA 1 [12]	Panobinostat (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: HR, KM ORR: CR + PR	1–3 Median/mean NR	Exclude: Primary refractory; bortezomib refractory	Bortezomib: 43% Thalidomide: 51.2% Lenalidomide: 20.4% Dexamethasone: 81.1% Melphalan (oral): 28.6%	NR
VCD phase III [10]	Cyclophosphamide (50 mg) + bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS <sup>b</sup> OS: HR <sup>c</sup> ORR: ≥ PR	1–3 Median/mean NR	NR	Bortezomib: 14%	NR
Additional trials included in sensitivity analyses CA204-009 [13]	Elotuzumab (10 mg/kg) + bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: HR <sup>c</sup> ORR <sup>d</sup>	1–3 Median/mean NR	Include: Response to prior PI regimen; progression on last regimen Exclude: PI-refractory or intolerance	PI: 51%–53%	NR
MMVAR-Velcade [14]	Thalidomide (200 mg) + bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: KM ORR <sup>d</sup>	≥ 1 ASCT 1 prior ASCT: 53% ≥ 2 prior ASCT: 47%	Include: ≥ 1 ASCT Exclude: Allogeneic SCT	Bortezomib: 20%–21% Thalidomide: 6%–10%	NR
Nordic Myeloma Study [15]	bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg) Thalidomide (50 mg) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> ) + dexamethasone (20 mg)	PFS: KM OS: KM ORR <sup>d</sup>	NR (only required that patients were refractory to melphalan) Median/mean NR	Include: relapsed or refractory to melphalan Exclude: Prior bortezomib, lenalidomide, thalidomide	HDM: 49%–52%	NR

<sup>a</sup>Data not yet mature.

<sup>b</sup>Outcome not explored in study; time-to-progression reported and used in analysis.

<sup>c</sup>Can be calculated or derived from KM curves.

<sup>d</sup>Outcome not explored in sensitivity analysis.

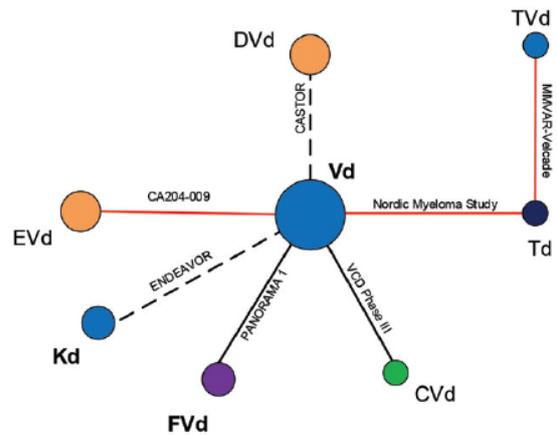
ASCT: autologous stem cell transplantation; CR: complete response; HDM: high-dose melphalan; HR: hazard ratio; KM: Kaplan-Meier; LOT: line of therapy; NR: not reported; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PI: proteasome inhibitor; PR: partial response; SCR: stringent complete response; SCT: stem cell transplantation; VGPR: very good partial response.

## Qualität der Studien:

- the base case trials were of low to moderate quality

Studienergebnisse:  
Netzwerkgeometrie

**Figure 2.** Network diagram. Blue: Proteasome inhibitor alone or in combination. Dark blue: Immunomodulators ± glucocorticoid; Orange: Monoclonal antibody alone or in combination; Purple: Histone deacetylase inhibitor + proteasome inhibitor; Green: Proteasome inhibitor + glucocorticoid ± alkylating agent; Bold text: licensed treatment (FDA and/or EMA); Regular text: unlicensed treatment; Dashed black line: Trial with incomplete or interim results; Solid red line: Trial was removed from the base-case NMA. CVd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab + bortezomib + dexamethasone; EVd: elotuzumab + bortezomib + dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; Kd: carfilzomib + dexamethasone; Td: thalidomide + dexamethasone; TVd: thalidomide + bortezomib + dexamethasone; Vd: bortezomib + dexamethasone.



- The base-case network was composed of 4 trials that evaluated
  - carfilzomib plus dexamethasone (Kd)
  - cyclophosphamide plus Vd (CVd)
  - daratumumab plus Vd (DVd) and
  - panobinostat plus Vd (FVd)
 with Vd being the reference treatment.
- 3 trials excluded from the base case evaluated
  - elotuzumab plus Vd [13],
  - thalidomide plus Vd [14], and
  - thalidomide plus dexamethasone [15].
- They were excluded from the base case because, compared to the other 4 studies, they had clearly different treatment populations (e.g. different treatment history [i.e. autologous stem cell transplantation or melphalan]) or an irrelevant comparator not routinely used in clinical practice (e.g. elotuzumab in combination with Vd)
- Of the 4 base-case studies, three included patients who had received 1-3 prior LOTs, while 1 trial included patients who had received at least 1 prior LOT with no upper limit. Also, all of the included base-case studies used similar dosing for Vd, with only slight differences in route of administration and treatment duration that were not considered significant enough to affect the validity of the NMA

*Ergebnisse der direkten Vergleiche*

Study (Comparison)	PFS [HR (95% CI)]	OS [HR (95% CI)]	ORR [OR (p-value)]
CASTOR (DVd vs. Vd)	0.33 (0.26 to 0.43)	0.63 (0.42 to 0.96)	84 vs. 63 (p<0.0001)
ENDEAVOR (Kd vs. Vd)	0.53 (0.44 to 0.65)	0.79 (0.58 to 1.08)	76.7 vs. 62.4 (p<0.0001)
PANORAMA 1 (FVd vs. Vd)	0.69 (0.58 to 0.83)	0.94 (0.78 to 1.14)	60.7 vs. 54.6 (p=0.09)
VCD Phase III (CVd vs. Vd)	TTP: 0.71 (0.43 to 1.19)*	0.85 (0.41 to 1.73)*	--

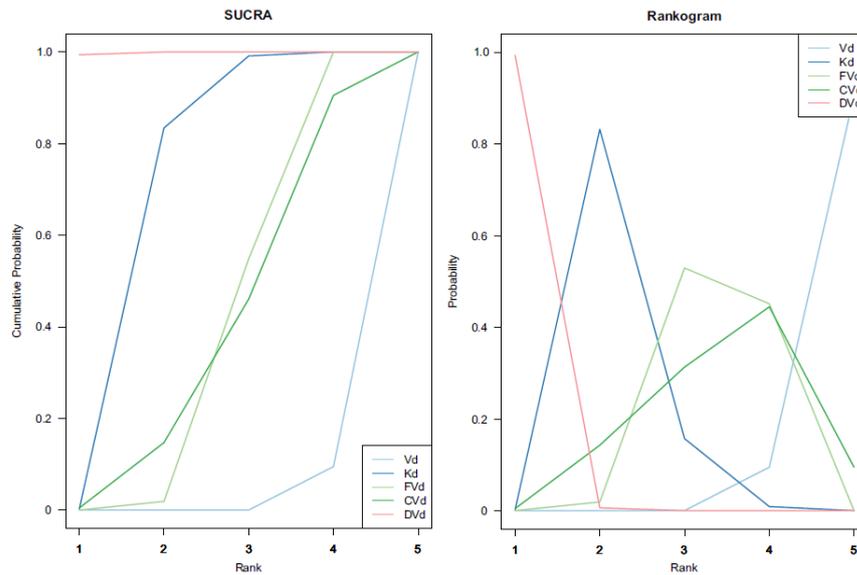
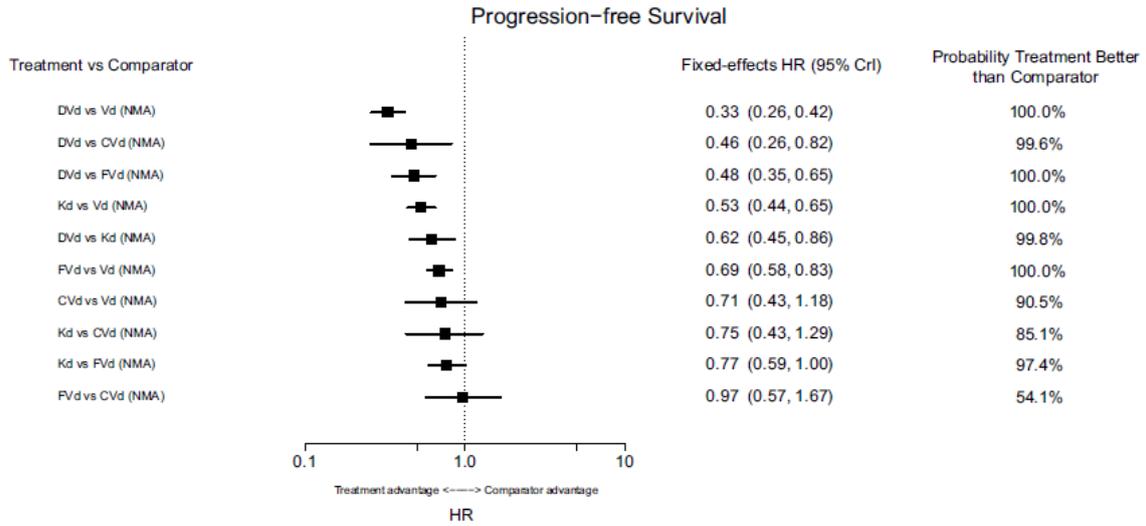
\* HR value less than 1.0 favors Vd

Abbreviations: CI = confidence interval; CVd = cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone; FVd = panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR = hazard ratio; Kd = carfilzomib + dexamethasone; OR = odds ratio; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib + dexamethasone

## Ergebnisse der NMA

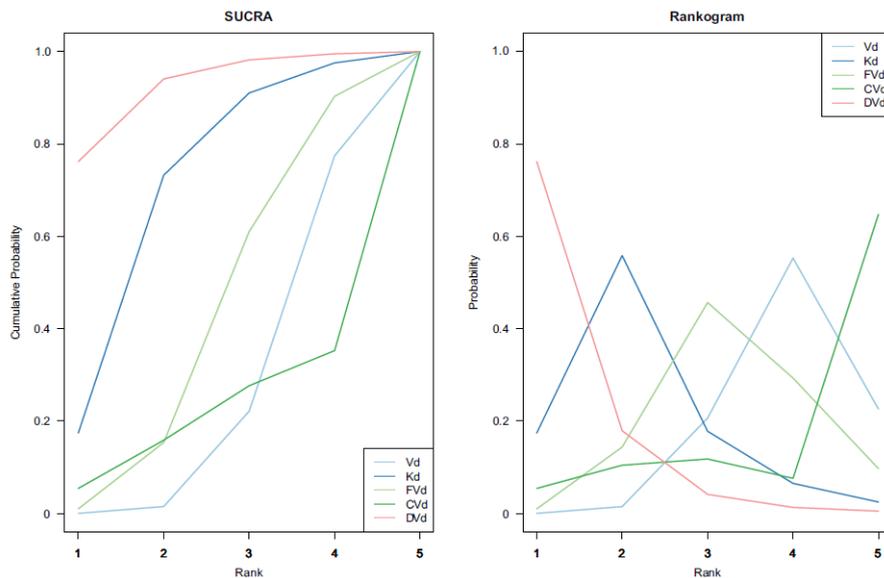
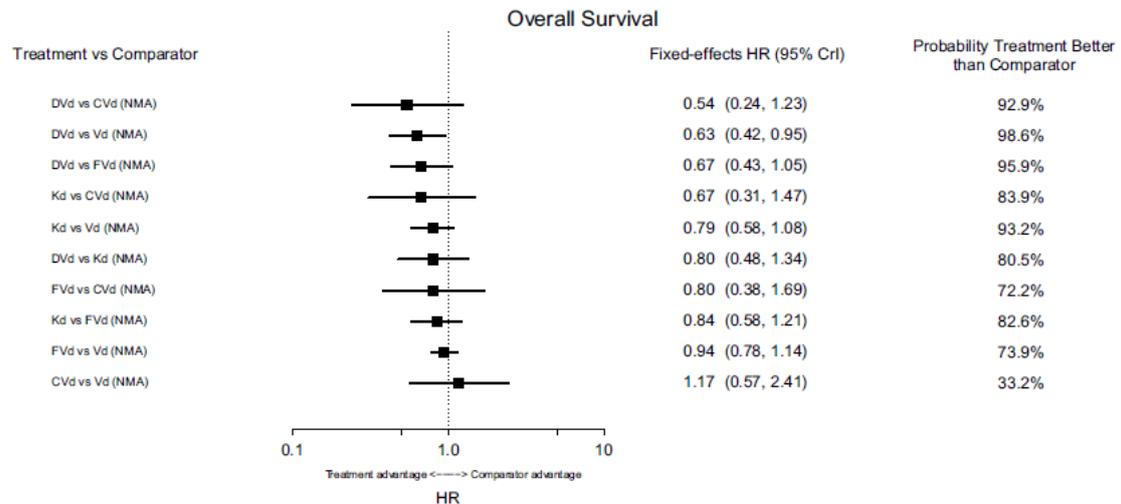
### PFS

(A)



## OS

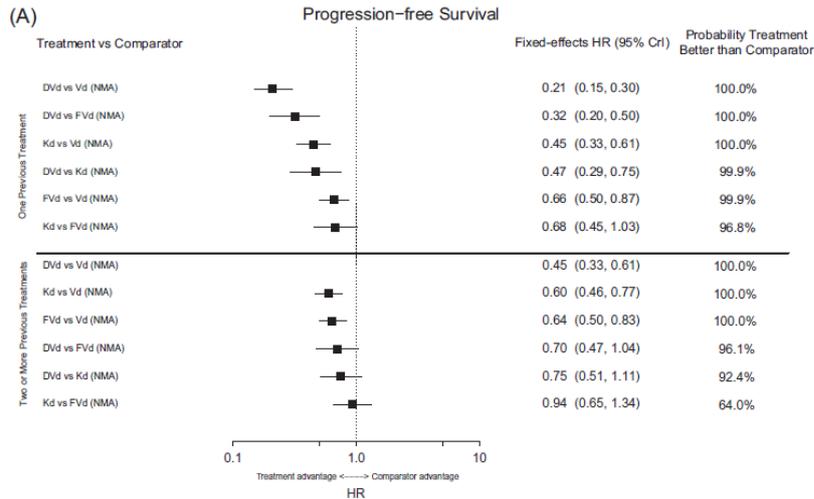
(B)



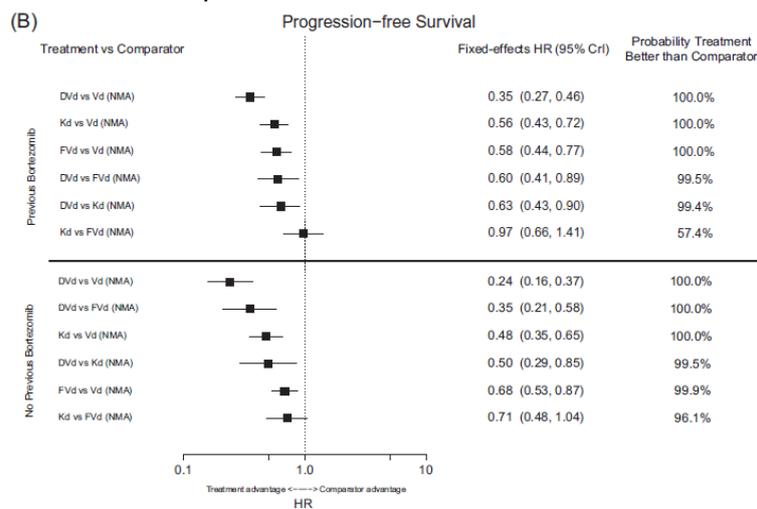
CrI: credible interval; CVd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab+ bortezomib+ dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR: hazard ratio; Kd: carfilzomib+ dexamethasone; SUCRA: surface under the cumulative ranking; Vd: bortezomib + dexamethasone

### Subgroup analyses for PFS.

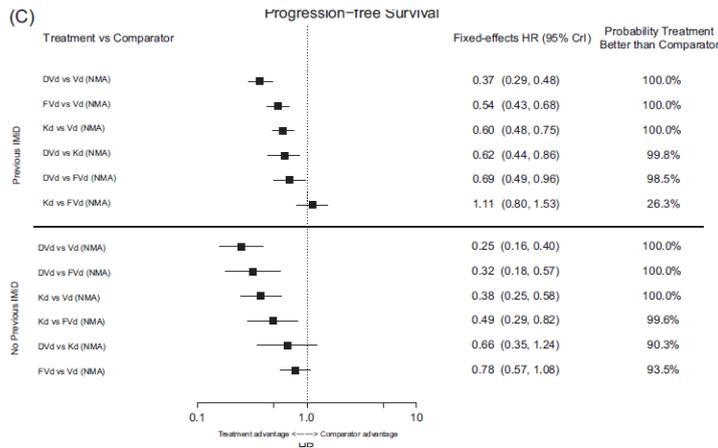
- Prior lines of therapies (Figure 4(A)).
  - In patients who had received 1 prior LOT, there was an additional statistical advantage for DVd in prolonging PFS compared with all other IMiD-free regimens, and for FVd or Kd compared with Vd
  - there were no added advantages in terms of HRs for PFS in patients who received 2 or more prior LOTs.



- prior bortezomib-use (Figure 4(B)).
  - In subgroup of patients who had not received prior bortezomib, there was an additional advantage for DVd compared with FVd and with Vd,
  - no further advantages were observed for other comparators or for patients who had received prior bortezomib



- prior IMiD exposure (Figure 4(C)).
  - For patients with no prior IMiD exposure, there was an increased advantage for DVd compared with FVd and Vd, and for Kd compared with Vd
  - patients who had received a prior IMiD continued to experience longer PFS when treated with DVd than with all other comparators



### Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA demonstrates the value of daratumumab as a treatment option in combination with Vd, with respect to treatment response and survival advantages over other relevant IMiD-free treatments.

Results from the subgroup analyses based on treatment history were largely consistent with the base case, with additional benefits being observed for patients treated with DVd who received one prior LOT.

### Kommentare zum Review

- Detaillierte Informationen zum Bayes-Verfahren fehlen (u.a. keine Angabe zu verwendeten Priors)
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien in der Tabelle der Studiencharakteristika

---

### Dimopoulos MA et al., 2018 [3].

A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis.

### Fragestellung

To compare the clinical efficacy of immunomodulatory drug-containing regimens in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

### Methodik

#### Population:

- Adult patients with primary diagnosis of RRMM

#### Intervention/Komparator:

- IMiD-based combination regimens
- Studies that compared  $\geq 2$  licensed treatments that were considered relevant comparators in RRMM, including treatments undergoing or being prepared for regulatory body prelicensing review, already licensed, or routinely used

#### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- In Medline + Embase + Cochrane Library from January 1, 1995 to November 3, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

The quality of the included full-text studies was assessed using the checklist described in the Centre for Reviews and Dissemination guidance document, with each trial assigned an overall quality rating of high, moderate, or low

NMA spezifische Angaben/ Überprüfung der NMA-Annahmen:

- NMA using Bayesian framework
- RCTs were included in the network only if they had  $\geq 2$  arms that allowed the formation of a network of IMiD-containing regimens, regardless of drug class or mechanism of action
- RCTs comparing different administration routes, doses, or schedules of a specific regimen were excluded
- assessment was undertaken to determine the feasibility of conducting an NMA of the efficacy outcomes in the identified RCTs. The feasibility assessment included a comparison of patient population similarity (eg, number of previous lines of therapy and previous treatment criteria) and intervention similarity (eg, treatment dosing and administration). This included eliciting views from key opinion leaders and clinical experts from North and South America and Europe using an advisory board meeting on the patient eligibility criteria across RCT
- Subgroup analyses for PFS were conducted to confirm the robustness of the results from the base-case analysis by exploring the effect of the clinically meaningful treatment-effect modifiers. The specific analyses included stratification by previous line of therapy (LOT; 1 previous LOT or  $\geq 2$  previous LOTs), patients with and without previous bortezomib exposure, and patients with and without previous lenalidomide exposure
- Because of the limitations of the network (ie, the presence of only 1 study per treatment comparison), only fixed-effects models were fitted. Because only 1 study was present per comparison, it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

## Charakteristika der Studien

Table 2 Study and Patient Characteristics From RCTs Included in MMA						
Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
Base-Case Analyses ASPRE <sup>15</sup>	Carfilzomib (20-27 mg/m <sup>2</sup> ) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 396	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: sCR, CR, and VGPR	2 (1-3)	Excluding bortezomib or lenalidomide + dexamethasone refractory, previous carfilzomib	Bortezomib, 66%; lenalidomide, 20%; IMD, 59%; bortezomib + IMD, 37%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMD refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMD refractory, 6%
ELOQUENT-2 <sup>17</sup>	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 396		2 (1-3)		Bortezomib, 66%; lenalidomide, 20%; IMD, 58%; bortezomib + IMD, 35%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMD refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMD refractory, 7%
	Eltuzumab (10 mg/kg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 321	PFS: HR, KM; OS: HR <sup>a,b</sup> , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	2 (1-4)	Including lenalidomide ≤ 10% of study sample; excluding lenalidomide refractory	Bortezomib, 68%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 5%	Bortezomib refractory, 22%; thalidomide refractory, 9%
	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 325		2 (1-4)		Bortezomib, 71%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 6%	Bortezomib refractory, 21%; thalidomide refractory, 11%
POLLUX <sup>18</sup>	Daratumumab (16 mg/kg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 286	PFS: HR <sup>a</sup> , OS: HR <sup>a</sup> , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	1 (1-11)	Excluding allogeneic SCT; lenalidomide refractory	PI, 86%; bortezomib, 84%; carfilzomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 43%	PI refractory, 16%; IMD refractory, 4%; PI + IMD refractory, 5%; bortezomib refractory, 21%; carfilzomib refractory, 1%; thalidomide refractory, 9%
	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 283		1 (1-8)		PI, 86%; bortezomib, 84%; carfilzomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 44%	PI refractory, 20%; IMD refractory, 4%; PI + IMD refractory, 2%; bortezomib refractory, 21%; carfilzomib refractory, 1%; pomalidomide refractory, 0.7%; thalidomide refractory, 6%
Tourmaline-MM1 <sup>18</sup>	Ixazomib (4 mg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 362	PFS: HR, KM <sup>a</sup> ; OS: HR <sup>a,b</sup> , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	Mean, 1.5 (1-3)	Including thalidomide refractory; excluding PI, lenalidomide refractory	Bortezomib, 69%; carfilzomib, < 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 44%	PI refractory, 1%; IMD refractory, 21%
Sensitivity Analyses MM-003 <sup>13</sup>	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 362		Mean, 1.5 (1-3)		Bortezomib, 69%; carfilzomib, 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 47%	PI refractory, 2%; IMD refractory, 25%
	Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 302	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: <sup>a</sup>	5 (2-17)	Including ≥ 2 cycles of lenalidomide and/or bortezomib previous alkylator; excluding thalidomide, lenalidomide, dexamethasone hypersensitivity, high-dose dexamethasone resistance	ASCT, 69%-71%; bortezomib, 100%; dexmethasone, 98%-99%; lenalidomide, 100%; thalidomide, 57%-61%	Bortezomib refractory, 79%; lenalidomide refractory, 92%-95%; bortezomib and lenalidomide refractory, 74%-75%
MM-009 <sup>12,14</sup>	Dexamethasone (40 mg); 153 Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 177	PFS: <sup>f</sup> ; OS: HR, KM; ORR: <sup>g</sup>	1 previous LOT, 38%; ≥ 2 previous LOTs, 62%	NR	Bortezomib, 11%; SCT, 62%; thalidomide, 44%	NR
	Dexamethasone (40 mg); 176					

**Table 2 Continued**

Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
MM-010 <sup>12,14</sup>	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 176	PFS: <sup>1</sup> OS: HR, KM; ORR: <sup>6</sup>	1 previous LOT, 32%; ≥ 2 previous LOTs, 68%	Excluding thalidomide or dexamethasone intolerance	Bortezomib, 4%; SCT, 55%; thalidomide, 34%	NR
PomCyDex phase II <sup>1</sup>	Dexamethasone (40 mg); 175 Pomalidomide (4 mg) + CP (400 mg) + dexamethasone (40 mg); 34 Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 36	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: <sup>6</sup>	4 (2-12)	Including previous IMiDs and refractory to lenalidomide	HDM/ASCT, 75%-82%; previous alkylating agent, 89%-94%	Bortezomib refractory, 71%-78%; carfilzomib refractory, 38%-44%; lenalidomide refractory, 100%

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; CR = complete response; CP = cyclophosphamide; HDM = high-dose melphalan; HR = hazard ratio; IMD = immunomodulatory drug; KM = Kaplan-Meier; LOT = line of therapy; MMA = network meta-analysis; NR = not reported; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PI = proteasome inhibitor; PR = partial response; RCT = randomized controlled trial; sCR = stringent complete response; SCT = stem cell transplantation; VGPR = very good partial response.

<sup>1</sup>Data not yet mature.

<sup>2</sup>Can be calculated/derived from KM curves.

<sup>3</sup>Events reported in the KM curve were used to derive the HR.

<sup>4</sup>Outcome explored in study but relevant data required for analysis not provided.

<sup>5</sup>Outcome not explored in sensitivity analyses.

<sup>6</sup>Outcome not explored in study; time to progression reported and used in analysis.

## Qualität der Studien:

Supplemental Table 5 Quality Assessment		Tourmaline-MM1 Study	
<b>Assessment</b>		<b>POLLUX</b>	<b>ASPIRE</b>
Number of patients randomized	722	569	792
Was the method of allocation concealment presented? (yes/no)	No	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)
How was allocation concealed?	NR	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)
Which randomization technique was used?	Stratified randomization; block (into group that results in equal sample sizes), stratification (by covariates)	Central randomization; randomization was balanced using randomly permuted blocks and stratified according to ISS (I, II, or III); number of previous lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. > 3); previous lenalidomide treatment (no vs. yes)	Stratified randomization; randomization stratified according to baseline $\beta_2$ -microglobulin level (< 3.5 mg/L vs. > 3.5 mg/L); number of previous therapies (1 vs. 2 or 3); previous immunomodulatory drug therapy (none vs. thalidomide only or other)
Was a justification of the sample size provided?	If yes, copy and paste justification provided	Yes: total of 295 PFS events provided 85% power (2-sided $\alpha=0.05$ ) to detect improvement of 7.7 mo in median PFS (Rd, 18 mo; DRd, 25.7 mo); with a 16-mo accrual and 18-mo follow-up, 560 subjects needed	Yes: total of 700 subjects enrolled uniformly over 18-mo period and followed up for an additional 18 mo after planned closure of enrollment expected to result in required 526 events within ~38 mo of first randomized subject; a number of 526 events (disease progression or death) required to provide 90% power to detect a 25% reduction in risk of disease progression or death (HR, 0.75) at 1-sided significance level of 0.025
Was follow-up adequate?	Report latest time point of follow-up results (1-, 2-, 3-year and/or median follow-up) and whether this was interim or final and/or if additional updated analyses are planned	Median follow-up: 17.3 mo; interim analysis for PFS and OS	Median follow-up: 32.3 mo; interim analysis for PFS
Were all care providers blinded?	Was the study open-label, single or double-blinded? Were those providing treatment blinded?	No: open-label trial	No: open-label trial
Was the RCT conducted in the UK?	ISS stage/ECOG status, etc.	Yes: ISS (I, II, III); ECOG performance score (0-3)	No
Are dosage regimens within those cited in the summaries of product characteristics?	Available at: <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/">https://www.medicines.org.uk/emc/</a>	No: international: North America (US, Canada, Mexico, Puerto Rico), Europe, Japan, rest of world	No: international: North America (US, Canada, Mexico, Puerto Rico), Europe, Russia, Australia, Israel, Korea
Overall quality score	Based on information above, was the trial of high (+++), moderate (++) or low (-) quality?	Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium Moderate	Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium Moderate

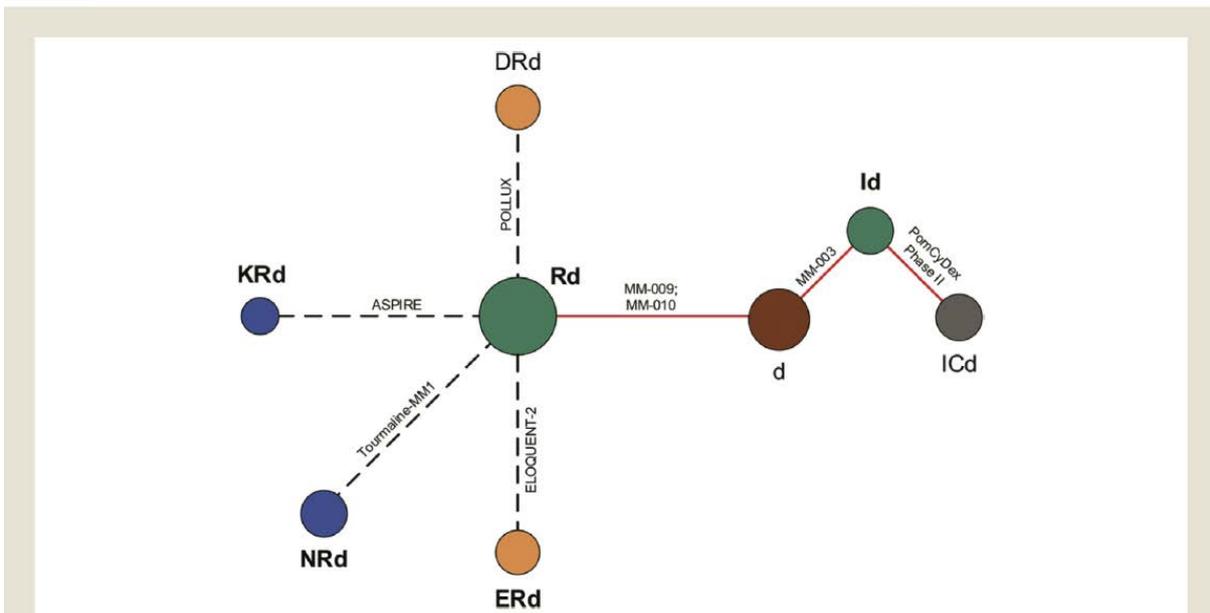
Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ISS = International Staging System; NA = not applicable; NR = not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RCT = randomized controlled trial; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

## Studienergebnisse:

### Netzwerkgeometrie

- 4 of 8 trials were excluded from subsequent base-case analyses because their patient populations differed substantially from those of the other studies (eg, different treatment history; ie,  $\geq 2$  previous LOTs) or had included an irrelevant comparator not routinely used in clinical practice (eg, dexamethasone monotherapy) → Figure 2

**Figure 2** Network Diagram. Brown indicates glucocorticoid alone; blue, proteasome inhibitor alone or combined; green, immunomodulators with or without a glucocorticoid; gray, immunomodulators and glucocorticoid with or without an alkylating agent; orange, monoclonal antibody alone or combined; bold text, treatments licensed by the US Food and Drug Administration and/or European Medicines Agency; regular text, unlicensed treatments; black dashed lines, trials with incomplete or interim results; and solid red lines, trials removed from the base-case network meta-analysis



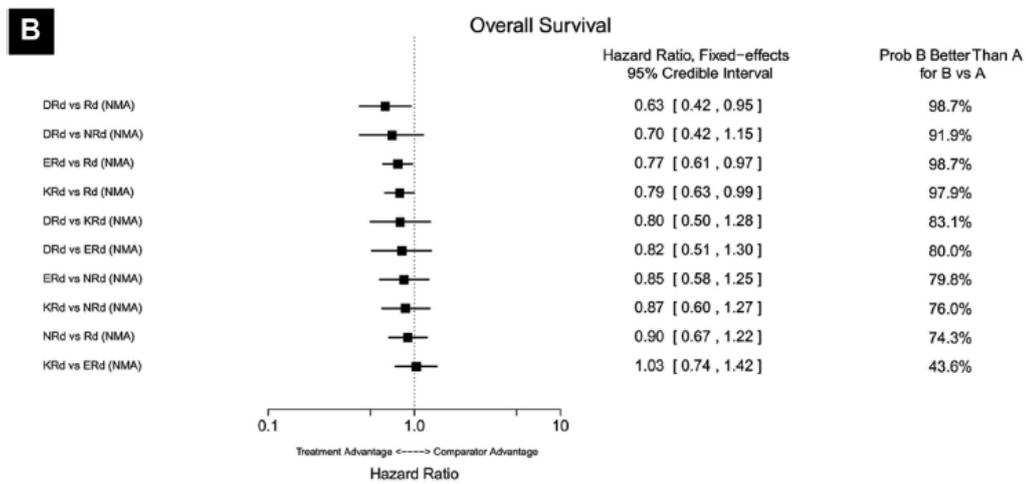
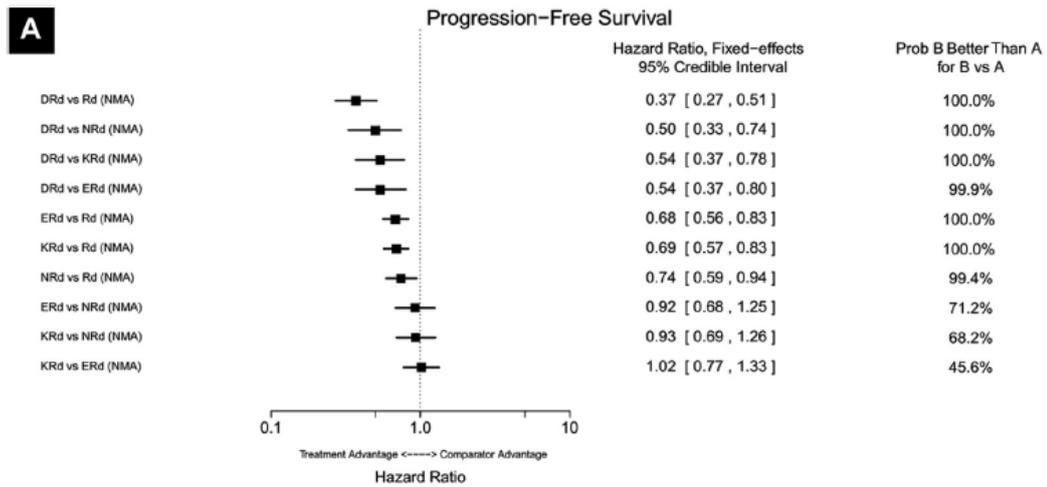
Abbreviations: d = dexamethasone; DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; ICd = pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone; Id = pomalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

### Ergebnisse der direkten Vergleiche

Study (Comparison)	PFS (HR; 95% CI)	OS (HR; 95% CI)
ASPIRE <sup>15</sup> (KRd vs. Rd)	0.69 (0.57-0.83)	0.79 (0.63-0.99)
ELOQUENT-2 <sup>17</sup> (ERd vs. Rd)	0.70 (0.57-0.85)	0.77 (0.61-0.97)
POLLUX <sup>16</sup> (DRd vs. Rd)	0.37 (0.28-0.50)	0.63 (0.42-0.95)
Tourmaline-MM1 <sup>18</sup> (NRd vs. Rd)	0.742 (0.587-0.939)	0.905 (0.62-1.32)

### NMA-Ergebnisse

**Figure 3** (A) Progression-Free Survival, (B) Overall Survival, and (C) Overall Response Rate With Immunomodulatory Drug (IMiD)-containing Regimens. Hazard ratios for a given treatment compared with another IMiD-containing regimen presented for (A) progression-free survival and (B) overall survival. (C) Comparisons for each treatment versus each of the other treatments; specifically, every combination of A versus B, where A is the treatment at the beginning of each row and B is the treatment at the top of each column. Odds ratios (ORs) > 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the end of the row. To obtain ORs for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. The probability (prob) that the OR for A versus B is < 1 (ie, that regimen A is more Efficacious) is presented under the OR. Interventions with a significant advantage are shown in bold with green shading; interventions with a trend toward improving the overall response (eg, OR > 1.20 but credible intervals crossing 1.0) are shaded in orange. It is possible that 100% probability will appear to represent any value > 99.951%

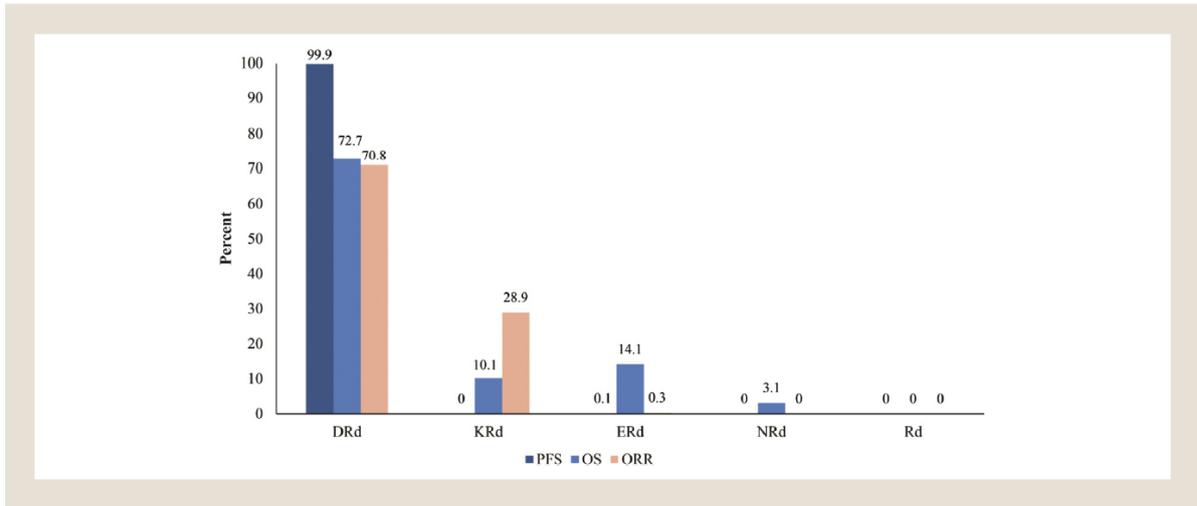


**C**

	Rd	KRd	ERd	NRd
DRd	4.07 [2.42, 7.15] 100%	1.20 [0.64, 2.33] 71%	2.03 [1.06, 4.00] 98.4%	2.82 [1.52, 5.46] 100%
NRd	1.44 [1.03, 2.02] 98.3%	0.42 [0.26, 0.69] 0.0%	0.72 [0.43, 1.21] 10.2%	
ERd	2.00 [1.37, 2.98] 100%	0.59 [0.35, 1.01] 2.6%		
KRd	3.39 [2.38, 4.91] 100%			

Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

**Figure 4** Probability of Being the Best Treatment Across Survival and Response Outcomes



Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

#### Subgroup Analyses for PFS:

Results across all subgroup analyses were generally consistent with base-case analysis:

- For the patients who had received 1 previous LOT, the likelihood of prolonging PFS worsened for NRd compared with Rd, and the HRs improved in favor of DRd compared with ERd and NRd (Figure 5A).
- No significant HR changes were seen for patients who had received  $\geq 2$  previous LOTs. The HRs were improved in favor of DRd compared with Rd, KRd, and ERd for patients with no previous bortezomib therapy (Figure 5B).
- The HRs remained similar to the base-case analyses across all comparators for patients who had received previous bortezomib therapy and for all patients, regardless of whether they had previously received lenalidomide (Figure 5C).

**Figure 5** Subgroup Analyses: Progression-Free Survival (PFS) of Patients With 1 Versus  $\geq 2$  Previous Lines of Therapy (LOTs; A), With and Without Previous Bortezomib Exposure (B), and With and Without Previous Lenalidomide Exposure (C). Tabular data represent comparisons for each treatment versus each of the other treatments. To obtain hazard ratios (HRs) for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. The probability that the HR is  $< 1$  is presented under the HR. (A) For 1 previous LOT, HRs  $< 1$  indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For  $\geq 2$  previous LOTs, HRs  $< 1$  indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. (B) For no previous bortezomib, HRs  $< 1$  indicate a numerical Advantage for the treatment at the top of the column. For previous bortezomib, HRs  $< 1$  indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. (C) For no previous lenalidomide, HRs  $< 1$  indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs  $< 1$  indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. It is possible that 100% probability will appear to represent any value  $> 99.951\%$ . Interventions with a significant advantage are shown in bold with green shading; interventions with a trend toward improving PFS (eg, HR  $< 0.80$  but credible intervals crossing 1.0) are shaded in orange

**A**

Two or more prior LOT				
<b>DRd</b>	--	<b>0.58 [0.35, 0.97]</b> 98.1%	<b>0.55 [0.34, 0.89]</b> 99.2%	<b>0.38 [0.25, 0.58]</b> 100%
<b>0.43 [0.25, 0.74]</b> 99.9%	<b>NRd</b>	--	--	--
<b>0.48 [0.29, 0.80]</b> 99.7%	1.11 [0.71, 1.72] 32.6%	<b>ERd</b>	0.95 [0.65, 1.37] 61.6%	<b>0.65 [0.49, 0.87]</b> 99.8%
<b>0.52 [0.31, 0.86]</b> 99.4%	1.20 [0.78, 1.84] 20.8%	1.08 [0.72, 1.61] 35.1%	<b>KRd</b>	<b>0.69 [0.54, 0.87]</b> 99.9%
<b>0.36 [0.23, 0.55]</b> 100%	0.83 [0.59, 1.16] 86.3%	<b>0.75 [0.56, 1.00]</b> 97.4%	<b>0.69 [0.53, 0.91]</b> 99.5%	<b>Rd</b>
<b>One prior LOT</b>				

**B**

Prior bortezomib			
<b>DRd</b>	<b>0.58 [0.39, 0.85]</b> 99.7%	<b>0.56 [0.38, 0.83]</b> 99.8%	<b>0.39 [0.28, 0.54]</b> 100%
<b>0.30 [0.12, 0.79]</b> 99.3%	<b>ERd</b>	0.97 [0.71, 1.33] 57.1%	<b>0.68 [0.55, 0.85]</b> 100%
<b>0.35 [0.13, 0.88]</b> 98.7%	1.14 [0.69, 1.88] 30.5%	<b>KRd</b>	<b>0.70 [0.56, 0.88]</b> 99.9%
<b>0.25 [0.10, 0.61]</b> 99.9%	0.83 [0.57, 1.20] 84.1%	<b>0.73 [0.52, 1.02]</b> 96.7%	<b>Rd</b>
<b>No prior bortezomib</b>			

**C**

Prior lenalidomide			
<b>DRd</b>	<b>0.72 [0.22, 2.31]</b> 70.9%	<b>0.53 [0.22, 1.31]</b> 91.4%	<b>0.42 [0.19, 0.94]</b> 98.2%
<b>0.52 [0.35, 0.76]</b> 100%	<b>ERd</b>	0.74 [0.28, 1.94] 73.2%	0.59 [0.25, 1.41] 88.5%
<b>0.52 [0.35, 0.77]</b> 100%	1.01 [0.75, 1.38] 46.2%	<b>KRd</b>	0.80 [0.52, 1.22] 84.7%
<b>0.36 [0.26, 0.50]</b> 100%	<b>0.70 [0.57, 0.87]</b> 100%	<b>0.69 [0.55, 0.86]</b> 100%	<b>Rd</b>
<b>No prior lenalidomide</b>			

Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with RRMM who are suitable for an IMiD-containing regimen, DRd showed clear advantages in survival and response outcomes compared with other IMiD-containing regimens.

#### Kommentare zum Review

- Detaillierte Informationen zum Bayes-Verfahren fehlen (u.a. keine Angabe zu den verwendeten Priors)
- Vorangegangene Therapie zum Zeitpunkt des Studienbeginns in der Tabelle der Studiencharakteristika enthalten

---

**Shah et al., 2018 [7].**

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

#### Qualität der Studien:

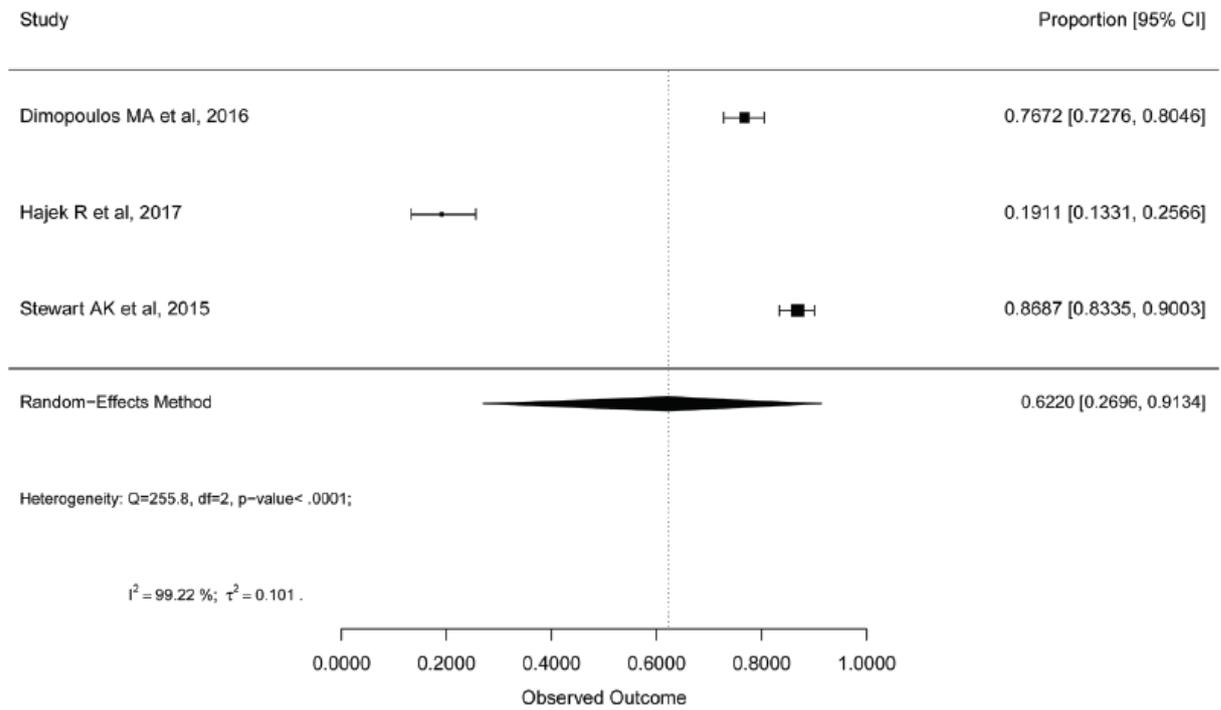
- Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

#### Studienergebnisse: (nur RCTs)

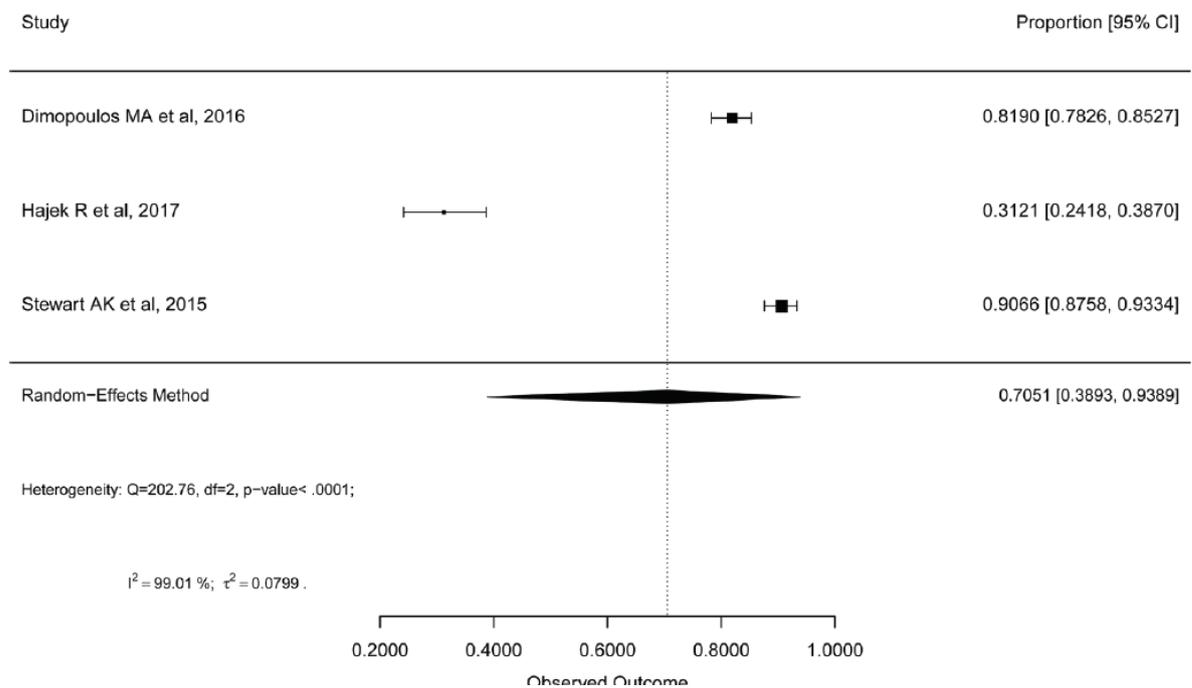
- OS: median OS in Carf groups varied from 10–47.6 months

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 <sup>2</sup> statistics	OR (95% CI)	<i>P</i> -value
<b>Hematological</b>						
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
<b>Non-hematological</b>						
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 auch 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 Einzelstudienergebnisse

### 3.3 Leitlinien

**Mikhael J et al., 2019 [5].**

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: Col-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
<b>Strong</b>	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.
<b>Moderate</b>	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.
<b>Weak</b>	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
<b>Evidence based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal consensus</b>	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.
<b>Informal consensus</b>	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").
<b>No recommendation</b>	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).

#### **Clinical Question 2 What are the options for initial therapy before transplant?**

- Recommendation 2.1. The optimal regimen and number of cycles remain unproven. However, at least three to four cycles of induction therapy including an immunomodulatory drug, proteasome inhibitor (PI), and steroids are advised prior to stem-cell collection (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.2. Up-front transplant should be offered to all transplant-eligible patients. Delayed initial SCT may be considered in select patients (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.3. Agents associated with stem-cell toxicity, such as melphalan and/or prolonged immunomodulatory drugs exposure (more than four cycles), should be avoided in patients who are potential candidates for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4. Ample stem-cell collection (sufficient for more than one SCT) should be considered up front, due to concern for limited ability for future stem-cell collection after prolonged treatment exposure (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.5. The level of minimal response required to proceed to SCT is not established for patients receiving induction therapy; patients should be referred for SCT independent of depth of response (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.6. High-dose melphalan is the recommended conditioning regimen for ASCT (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.7. Tandem ASCT should not be routinely recommended (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit equals harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.8. Salvage or delayed SCT may be used as consolidation at first relapse for those not choosing to proceed to transplant initially (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.9. Allogeneic transplant for multiple myeloma is not routinely recommended but may be considered in select high-risk patients or in the context of a clinical trial (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: strong).

### **Clinical Question 3: What post-transplant therapy should be recommended?**

- Recommendation 3.1. Consolidation therapy is not routinely recommended but may be considered in the context of a clinical trial. For patients ineligible or unwilling to consider maintenance therapy, consolidation therapy for at least two cycles may be considered (Type: evidence based; evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.2. Lenalidomide maintenance therapy should be routinely offered to standard-risk patients starting at approximately day 90 to 110 at 10 to 15 mg daily until progression. A minimum of 2 years of maintenance therapy is associated with improved survival, and efforts to maintain therapy for at least this duration are recommended (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients intolerant of or unable to receive lenalidomide, bortezomib maintenance every 2 weeks may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.4. For high-risk patients, maintenance therapy with a PI with or without lenalidomide may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.5. There is insufficient evidence to make modifications to maintenance therapy based on depth of response, including MRD status (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

### **TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION**

#### **Clinical Question 5: What are the options for initial therapy in transplant ineligible patients?**

- Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include a minimum a novel agent (immunomodulatory drugs or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and

tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 5.5. Continuous therapy should be offered over fixed-duration therapy when initiating an immunomodulatory drugs or PI-based regimen (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

#### **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).  
Hintergrundinformationen : siehe Anhang
- 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).  
Hintergrundinformationen: siehe Anhang
- 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).

---

## **National Collaborating Centre for Cancer, 2016 (last updated: 2018) [6].**

*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 8<sup>th</sup> 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](http://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](http://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](http://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>):

- 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 03 of 12, March 2021)  
am 11.03.2021

#	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	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from March 2016 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.03.2021

#	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] 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

#	Suchfrage
	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 ("2016/03/01"[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 11.03.2021

#	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 Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	((#7) AND ("2016/03/01"[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])

## 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. **Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(3):163-173.
4. **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.
5. **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.
6. **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>.
7. **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.
8. **Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):151-162.

## Anhang

Mikhael J et al (2019) [5] Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

### Hintergrundinformationen

- zu 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.”:

**Literature review and clinical interpretation.** 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<sup>53,55,58,95,107,112</sup> as well as meta-analyses<sup>10,17,21,26,31</sup> have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.<sup>58</sup> In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,<sup>55,107</sup> elotuzumab,<sup>53</sup> carfilzomib,<sup>58</sup> ixazomib,<sup>95</sup> and panobinostat<sup>112</sup> 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.<sup>75</sup> Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,<sup>17,21,26,31,58</sup> 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 OS<sup>52</sup> in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,<sup>44</sup> number of prior therapy lines,<sup>94</sup> or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.<sup>94</sup> 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.<sup>9,10,24,31,60</sup> 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 panobinostat<sup>112</sup> may also be considered.

- Zu 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.”:

**Literature review and clinical interpretation.** In the past decade, there has been tremendous progress in the treatment of multiple myeloma, with a number of agents/combinations being approved by the FDA, including monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab), histone deacetylase inhibitors (panobinostat), PIs (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and immunomodulatory drugs (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) along with historical alkylators and anthracyclines. This wealth of treatment options makes it challenging for the treating clinician to select which drugs to use, as well as when to use them and in what order.

In general, these regimens are tried sequentially based on many factors, including availability, prior therapy, and toxicity profile, as there are no randomized trials available to guide specific treatment sequences.

In the 2017 Journal of Clinical Oncology article by van Beurden-Tan et al,<sup>9</sup> they aimed to synthesize all efficacy evidence, enabling a comparison of all current treatments for relapsed multiple myeloma. They combined evidence from 17 phase III RCTs, including 16 treatments. Of 16 treatment options, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone was the best option in terms of both ranking and probability of being the best treatment. All three best-treatment options are triple-combination regimens, and all are in combination with lenalidomide and dexamethasone (with daratumumab, carfilzomib, or elotuzumab). This is in line with earlier observations that triplet combinations are better than doublets<sup>9</sup> and are preferred if tolerated as outlined above.

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies<sup>172</sup> or cyclophosphamide<sup>173</sup> are reasonable options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al<sup>209</sup> performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del (17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del (17p).

Evidenztabelle(n) im Supplement der Publikation abgebildet

#### Referenzen:

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
52. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 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
56. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al: Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): A phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 128:497-503, 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
96. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12:431-440, 2011
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.
172. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 130:974-981, 2017
173. Baz RC, Martin TG III, Lin HY, et al: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127:2561-2568, 2016
209. Liu J, Yang H, Liang X, et al: Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). *Oncotarget* 8:62435-62444, 2017

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-285**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);  
Stand: 15.09.2021

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

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

Da es sich beim Multiplen Myelom um eine nicht kurativ behandelbare Erkrankung handelt, wird bei Erfüllung der Kriterien zur Einleitung einer systemischen Therapie ein stratifiziertes und sequenziell angelegtes Behandlungskonzept verfolgt.

Bei Patienten, für die eine Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (ASZT) **geeignet** ist, erfolgt eine Induktionstherapie, zumeist mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib und Dexamethason in Kombination mit Cyclophosphamid, gefolgt von einer Mobilisierung und Apherese autologer Blutstammzellen. Seit 2019 ist auch der CD38-Antikörper Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für diese Erstlinientherapie bei ASZT-geeigneten Patienten zugelassen. Wegen der geringen Akzeptanz von Thalidomid wird von dieser Möglichkeit aber selten Gebrauch gemacht. In der Versorgungspraxis wird, basierend auf aktuellen Leitlinien (1;2), häufig der Immunmodulator Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als „chemotherapiefreies“ und sehr gut wirksames Regime eingesetzt, wobei Lenalidomid für die Erstlinientherapie ASZT-geeigneter Patienten nicht zugelassen ist.

Anschließend wird ein- oder zweimal eine Hochdosistherapie mit Melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) und ASZT durchgeführt. Wenn möglich, erfolgt anschließend eine langfristige **Erhaltungstherapie** mit Lenalidomid.

Bei Patienten, für die eine ASZT **ungeeignet** ist, wird entweder die gleiche Initialtherapie gewählt oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und ggf. auch zusätzlich mit Bortezomib verabreicht. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Dexamethason ist hier ebenfalls zugelassen. Die Entscheidung, welche Substanzen im Rezidiv oder bei Progress der Erkrankung zum Einsatz kommen, hängt ganz wesentlich davon ab, welche Erstlinienbehandlung gegeben wurde, wie lange der Effekt dieser Therapie angehalten hat und ob von dieser Behandlung noch Nachwirkungen bestehen (z. B. eine anhaltende periphere Neuropathie nach Bortezomib).

Bei **Rezidiv oder Progression** eines Multiplen Myeloms können bereits etablierte Wirkstoffe wie Immunmodulatoren (Lenalidomid, Pomalidomid) oder Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) eingesetzt werden, in der Regel kombiniert mit Glukokortikosteroiden oder monoklonalen Antikörpern (Daratumumab, Isatuximab, Elotuzumab; Übersicht bei (3;4)). Bei Patienten, deren Erkrankung auf diese Therapie anspricht und für die angesichts ihres Allgemeinzustands eine ASZT geeignet ist, wird zur Konsolidierung wieder eine Hochdosistherapie mit Melphalan und eine anschließende ASZT empfohlen, wenn sie nach einer vorausgegangenen ASZT mindestens 18 Monate lang keine Progression hatten.

<b>Kontaktdaten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 15.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  Zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
Die konkrete Auswahl der Therapie im ersten Rezidiv oder Progress wird nach vier Kriterien stratifiziert (1):  <ol style="list-style-type: none"><li>1) Patienten mit einer primär refraktären Erkrankung oder mit einem Therapieversagen innerhalb weniger Monate werden mit einer Re-Induktionstherapie behandelt und anschließend einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt, wenn diese Therapie für sie geeignet ist und ein entsprechender Stammzellspender zur Verfügung steht. Die Re-Induktionstherapie erfolgt hier unter Verwendung von Substanzkombinationen, die in der ersten Induktionstherapie nicht enthalten waren (mit Ausnahme von Dexamethason, welches nahezu durchgängig in allen Therapielinien vorgesehen ist).</li><li>2) Bei Patienten mit einem Spätrezidiv nach einer gut tolerierten ersten Induktionstherapie kann auch diese Therapie wieder als Rezidivtherapie eingesetzt werden.</li><li>3) Bei Patienten, deren Erstlinientherapie Proteasomen-Inhibitor-basiert war, wird im Rezidiv eine Immunmodulator-basierte Therapie unter Verwendung von Lenalidomid oder Pomalidomid eingesetzt. Hier wird häufig auch der CD38-Antikörper Daratumumab hinzugefügt.</li><li>4) Bei Patienten, die in der Erstlinie Lenalidomid erhalten haben, wird im Rezidiv auf eine Proteasomen-Inhibitor-basierte Therapie unter Verwendung von Bortezomib, Carfilzomib oder Ixazomib gewechselt. Auch hier wird häufig auch der CD38-Antikörper Daratumumab hinzugefügt.</li></ol> Ein zusätzlich entscheidendes Kriterium ist die jeweils aktuelle Nierenfunktion, da bei ausgeprägter Niereninsuffizienz oder gar Dialysepflichtigkeit nicht jede der genannten Substanzen infrage kommt.  In der dritten und späteren Therapielinie wird wiederum eine individuelle Therapieauswahl getroffen, die sich nach den bereits zuvor eingesetzten Substanzen sowie bereits vorliegenden Organfunktionseinschränkungen richtet (z. B. Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarkreserve, periphere Neuropathie). Hier ist auch der Histone-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat zugelassen.  Im Jahr 2021 hat erstmals auch ein Antikörper gegen das B-Zell-Reifungsantigen („B-cell maturation antigen“, BCMA), gekoppelt mit dem zytotoxischen Wirkstoff Mafodotin (Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F), Eingang in die Therapie rezidivierender und refraktärer Myelome gefunden (Belantamab-Mafodotin). Er ist bislang aber nur zugelassen für Patienten mit mindestens vier Vortherapien.  <b><u>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</u></b>  Ja, diese Kriterien sind oben unter 1) bis 4) ausgeführt.  Zudem ist der jeweilige Zulassungsstatus der erwähnten Substanzen zu berücksichtigen (obwohl dieser in den aktuellen Leitlinien nicht zugrunde gelegt wird). Der aktuelle Stand der Zulassungen (September 2021) ist im Folgenden aufgeführt:

<b>Kontaktdaten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 15.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  Zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
<p><b>Elotuzumab</b> ist in Kombination mit <u>Lenalidomid und Dexamethason</u> zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, sowie in Kombination mit <u>Pomalidomid und Dexamethason</u> zur Behandlung des rezidierten 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 Progression gezeigt haben.</p> <p><b>Pomalidomid</b> ist in Kombination mit <u>Bortezomib und Dexamethason</u> indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, sowie in Kombination mit <u>Dexamethason</u> 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.</p> <p><b>Daratumumab</b> ist zugelassen Kombination mit <u>Lenalidomid und Dexamethason</u> oder mit <u>Bortezomib, Melphalan und Prednison</u> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, in Kombination mit <u>Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</u> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, in Kombination mit <u>Lenalidomid und Dexamethason</u> oder <u>Bortezomib und Dexamethason</u> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben sowie als Monotherapie für Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p><b>Carfilzomib</b> ist in Kombination mit <u>Lenalidomid und Dexamethason</u> zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p><b>Ixazomib</b> ist zugelassen in Kombination mit <u>Lenalidomid und Dexamethason</u> zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p><b>Isatuximab</b> ist in Kombination mit <u>Pomalidomid und Dexamethason</u> zugelassen zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen. Voraussetzung ist, dass die Patienten mit mindestens zwei Therapien, inklusive Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor, vorbehandelt sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p><b>Panobinostat</b> ist in Kombination mit <u>Bortezomib und Dexamethason</u> indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p> <p><b>Belantamab mafodotin</b> ist indiziert als <u>Monotherapie</u> 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 monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p>

<b>Kontakt Daten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 15.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  Zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
<b>Literatur</b>  1. Wörmann B, Driessen C, Einsele H et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Multiples Myelom: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html</a> (letzter Zugriff: 10. September 2021). Onkopedia-Leitlinien, Mai 2018.  2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2021; 32: 309-322.  3. Rajkumar SV: Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. <i>Am J Hematol.</i> 2020; 95: 548-567.  4. Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L: Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when? <i>Ann Hematol</i> 2019; 98: 1-18.