Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selinexor (Nexpovio®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 4B

Selinexor 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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 25
4.2.1 Fragestellung 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 37
4.2.5.2.1 Vorbemerkung zur Beschreibung der Patientencharakteristika und der Endpunkte 38
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika 38
4.2.5.2.3 Analysierte Patientenpopulationen 40
4.2.5.2.4 Patientenrelevante Endpunkte 41
4.2.5.2.4.1 Mortalität 42
4.2.5.2.4.2 Morbidität 44
4.2.5.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 48
4.2.5.2.4.4 Sicherheit 50
4.2.5.3 Meta-Analysen 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 66

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 70
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 71
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 75
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 78
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 78
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 78
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 78
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 79
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 79
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 79
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 81
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 81
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 82
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 82
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 82
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 83
4.3.2.2.3.1 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 84
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 85
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 85
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 85
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 86
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 88
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 90
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 92
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 94
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 94
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 124
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 126
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weiteren Untersuchungen nach Endpunkten ... 127
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 169
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 170
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 170
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 170
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 171

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 176
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 177
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 177
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 177
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 177
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 178
4.6 Referenzliste ... 179
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 185
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 192
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 195
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 197
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 267
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 314

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für in die Bewertung einzubeziehende weitere Unterlagen 17
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor auf Endpunktebene 20
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für in die Bewertung einzubeziehender RCT 28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für in die Bewertung einzubeziehender weiterer Unterlagen 29
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien und historischen Vergleichen 42
Tabelle 4-6 IMWG-Response-Kriterien in der Studie STORM 44
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 74
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 77
Tabelle **4-21**: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 77

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 79
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 79
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 80
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 80
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 80
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 83
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 83
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 83
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 84
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
Tabelle 4-33: Relevante Publikationen der bibliographische Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-36: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-39 Baselinecharakteristika der Studien STORM und XPORT-MM-028 ... 103
Tabelle 4-40 Patientendisposition in den Studien STORM und XPORT-MM-028 ... 109
Tabelle 4-41 Baselinecharakteristika der Patienten für den historischen Vergleich zwischen STORM und FHAD ... 110
Tabelle 4-42: Baselinecharakteristika der Patienten für den historischen Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH ... 114
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 126
Tabelle 4-45: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen..... 127
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STORM und XPORT-MM-028..... 128
Tabelle 4-47: Ergebnisse zu OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Historischer Vergleich zwischen STORM und FHAD..... 130
Tabelle 4-48: Ergebnisse zu OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Historischer Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH..... 131
Tabelle 4-49: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen 133
Tabelle 4-50: Ergebnisse zu PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 135
Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Responseraten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-52: Ergebnisse zur besten erreichten Response aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu TTP aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 138
Tabelle 4-54: Ergebnisse zur DCB aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139
Tabelle 4-55: Ergebnisse zur DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139
Tabelle 4-56: Operationalisierung von TTNT – weitere Untersuchungen 142
Tabelle 4-57: Ergebnisse zur TTNT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Lebensqualität-Fragebogen FACT-MM – weitere Untersuchungen..... 144
Tabelle 4-59: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung des Gesamt Scores – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 146
Tabelle 4-60: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung des Trial Outcome Index – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 147
Tabelle 4-61: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Physisches Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 148
Tabelle 4-62: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Soziales/familiäres Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-63: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Emotionales Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 150
Tabelle 4-64: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Funktionelles Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 151
Tabelle 4-65: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Myelom-spezifische Subskala – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-66: Ergebnisse zum FACT-MM – Zeitraum bis zur klinischen relevanten Verschlechterung – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 153

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen ... 160

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu UE – Gesamtraten – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu UE – Jegliche UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu UE –Schwere UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu UE –Schwerwiegende UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu UE –Behandlungsabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 166

Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor auf Endpunktebene ... 172

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 176

Tabelle 4-75 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195

Tabelle 4-76 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-77 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Tabelle 4-78 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 233

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STORM ... 267

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie XPORT-MM-028 ... 295

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STORM ... 315

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 75
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Abbildung 4-4 Kaplan-Meier-Kurve zum OS in STORM 129
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zum OS in XPORT-MM-028 130
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zum historischen Vergleich zwischen STORM und FHAD in Bezug auf das OS 132
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zum historischen Vergleich zwischen Patienten in STORM Part 2 und MAMMOTH in Bezug auf das OS 132
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS in STORM 136
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zur TTP in STORM 140
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zur DOR in STORM 141
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zur DCB in STORM 141
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zur TTNT in STORM 144
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zum FACT-MM Gesamtscore in STORM 155
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zum FACT-MM Trial Outcome Index in STORM.. 156
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Physisches Wohlbefinden in STORM 156
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Soziales Wohlbefinden in STORM 157
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Emotionales Wohlbefinden in STORM 157
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Funktionelles Wohlbefinden in STORM 158
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Multiples Myelom in STORM 158
Abbildung 4-20: Flow-Chart für die Studie STORM, Datenschnitt 07.09.2019 294
Abbildung 4-21: Flow-Chart für die Studie XPORT-MM-028, Datenschnitt 06.01.2022 313

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
β-hCG	Humanes Choriongonadotropin, β-Variante
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BIW	2 × wöchentlich (Biweekly)
C1D1	Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1)
CBR	Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens)
CD38-mAK	monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
CFR	Code of Federal Regulations
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (Vollständige Response)
CRA	Klinischer Monitor (Clinical Research Associates)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoform 3A4
DCB	Duration of Clinical Benefit (Dauer des klinischen Nutzens)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration Of Response (Dauer der Response)
DSMB	Data Safety and Monitoring Board (unabhängiges Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Patienten)
EC	Ethikkommitee (Ethics Committee)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Bedeutung
eCRF	elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EDC	Electronic Data Capture
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimension 5 Level
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FACT-MM	Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myloma
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FHAD	Flatiron Health Analytic Database
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FLC	Freie Leichtkette (Free Light Chain)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)
GR	Glukokortikoidrezeptor
GSH	Glutathion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
INR	International Normalized Ratio

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRC	Unabhängiges Prüfkommittee (Independent Review Committee)
ISS	International Staging System
ITT	Intent-ToTreat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktatdehydrogenase
mAK	monoklonaler Antikörper
mITT	modified Intent-To-Treat
MAMMOTH	Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure
Max	Maximum
MCH	Mittleres korpusukuläre Hämoglobin (Mean Corpuscular Hemoglobin)
MCHC	Mittlere korpusukuläre Hämoglobin-Konzentration (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)
MCV	Mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten (Mean Corpuscular Volume)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Mininal Remission (Minimale Remission)
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht Auswertbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NKR1	Neurokinin-1-Rezeptor
ORR	Overall Response Rate (Gesamtresponserate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
PI	Proteasominhibitor
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design
PK	Pharmakokinetik
PN	periphere Neuropathie
POEMS-Syndrom	Syndrom mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, und Hautveränderungen (Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome)
PR	partielle Response (partial remission/response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten)
RBC	Erythrozyten (red blood cells)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REB	Research Ethics Board
R-ISS	Revised International Staging System
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	stringent Complete Response (stringente vollständige Response)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
Sd	Selinexor in Kombination mit Dexamethason
SGB	Sozialgesetzbuch
SINE	Selektive Kernexport-Inhibitoren (Selective Inhibitors of Nuclear Export)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SPEP	Serumproteinelektrophorese
STE	Surrogate Threshold Effects
STORM	Selinexor Treatment of Refractory Myeloma
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	**Bedeutung**
TCR	Triple-class Refractory
TEAE	Treatment-emergent Adverse event
TOI	Trial Outcomes Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTNT	Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung)
TTP	Time To Progression (Zeit bis zur Progression)
TTR	Time To Response (Zeit bis zur Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberes Limit von Normal (Upper Limit of Normal)
UPEP	Urinproteinelektrophorese
USA	United States of America
Vd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
VGPR	Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)
WBC	Leukozyten (White Blood Cells)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der medizinisch relevante Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 Proteasominhibitoren (PI), 2 immunmodulatorischen Arzneimitteln (Immunomodulatory Drug, IMiD) und 1 monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (CD38-mAK) refraktär ist, dargestellt. So lässt sich die Fragestellung dieses Dossiers zusammenfassend wie folgt formulieren:

> Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, anhand der best verfügbaren Evidenz?

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie STORM (Selinexor Treatment Of Refractory Myeloma) und die Studie XPORT-MM-028 herangezogen. Die Daten der STORM wurden zudem für die Berechnung von historischen Vergleichen mit Daten zu Patienten, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben, genutzt.

STORM

In der 1-armigen Studie STORM wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom mit 4 – 18 Vortherapien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Relevant für die Zulassung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason war lediglich eine Subpopulation aus Teil 2 der Studie STORM [1, 2]. Für das vorliegende Dossier werden ausschließlich Patienten aus Teil 1 und Teil 2 herangezogen, die mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

102 Patienten der Studie STORM erhielten vor Studieneinschluss mindestens 4 Therapien, einschließlich 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK. Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason (im Folgenden als Sd bezeichnet) erfolgte in einem 4-Wochen-Zyklus kontinuierlich 2 × wöchentlich oder 2 × wöchentlich in den ersten 3 Wochen. Die mediane Dauer der Studienbehandlung lag bei 54,5 Tagen. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben (Überlebens-Follow-Up) betrug 6,8 Monate.

Für die Studie STORM lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der Datenschnitt vom 24.04.2018 (präspezifizierte primäre Analyse) und der Datenschnitt vom 07.09.2019 (finale Analyse) vor, die beide für die Zulassung relevant waren. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.09.2019 hatten die 102 Patienten die Studie abgeschlossen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor beruht daher auf den Ergebnissen des Datenschnitts 07.09.2019. Auf die Darstellung älterer Datenschnitte wird verzichtet, da durch diese kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem neuesten Datenschnitt vom 07.09.2019 zu erwarten ist.

XPORT-MM-028

In der Studie XPORT-MM-028 wurden erwachsene Patienten mit penta-refractory Multiplem Myelom (mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK) in drei Behandlungsarmen mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason in unterschiedlichen Dosierungsschemata hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht.

Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich der Sd-Studienarm betrachtet, in dem die Patienten 80 mg Selinexor in Kombination mit 20 mg Dexamethason kontinuierlich 2 × wöchentlich erhalten haben. 11 Patienten der XPORT-MM-028 erhielten vor Studieneinschluss mindestens 4 Myelom-Therapien und waren refraktär auf mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK und entsprechen damit dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die mediane Dauer der Studienbehandlung lag bei 129 Tagen. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben (Überlebens-Follow-Up) betrug 5,7 Monate. Es wird der bisher einzige Datenschnitt vom 06.01.2022 für das vorliegende Dossier herangezogen.

Historische Vergleiche

Neben der deskriptiven Darstellung der Studien STORM und XPORT-MM-028 werden zur Bestimmung des Zusatznutzens zwei historische Vergleiche herangezogen, die Selinexor mit der patientenindividuellen Therapie vergleichen. Der erste historische Vergleich basiert auf aggregierten und publizierten Daten der Studien STORM und MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure), ein weiterer historischer Vergleich auf der Studie STORM und Datensätzen der Flatiron Health Analytic Database (FHAD). Dieser zweite historische Vergleich wird mit patientenindividuellen Daten berechnet, sodass eine Übereinstimmung der Patientenpopulation mit dem Anwendungsgebiet von Selinexor gewährleistet ist. Als Evidenz der bestmöglichen Evidenzstufe im Anwendungsgebiet von Selinexor erlauben diese historischen Vergleiche valide Schlussfolgerungen mit einer ausreichend hohen Aussagekraft.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen festgelegt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für in die Bewertung einzubeziehende weitere Unterlagen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	A1 (Population)	Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Selinexor in Kombination mit Dexamethason in der zugelassenen Dosierung entsprechend der Selinexor-Fachinformation	A2 (Intervention)	Andere Intervention als in E2
E3 (Komparator)	keine Einschränkung	A3 (Komparator)	nicht zutreffend
E4 (Endpunkte)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit	A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5 (Studientyp)	keine Einschränkung	A5 (Studientyp)	nicht zutreffend
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister.	A6 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letters, Editorials, Errata, Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Information
A: Ausschlusskriterium; CD38-mAK: Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; E: Einschlusskriterium; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise wurde unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene bewertet und in den Bewertungsbögen der Dossiervorlage dokumentiert.

Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der eingeschlossenen Studien STORM, XPORT-MM-028 sowie den historischen Vergleichen. Die historischen Vergleiche beziehen sich auf die vom G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) festgelegte zVT (patientenindividuelle Therapie). Eine detaillierte Beschreibung der Studien STORM und XPORT-MM-028 anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trial (CONSORT)-Statements unter Berücksichtigung des Studienziels, der Methodik der Studie und der Ergebnisdarstellung findet sich in Anhang 4-E, die Beschreibung der Studien für den historischen Vergleich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- **Mortalität**
  - OS (Overall Survival, Gesamtüberleben),
- **Morbidität**
  - PFS (Progression-free survival, Progressionsfreies Überleben),
  - TTNT (Time To Next Treatment, Zeit bis zur nächsten Behandlung),
- **Lebensqualität**
  - Fragebogen: FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma,

- **Sicherheit**
  - Unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (definiert als UE mit Schweregrad ≥ 3 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), schwerwiegende UE (SUE), Behandlungsabbrüche aufgrund von UE,
  - UE differenziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), wenn diese UE unabhängig vom Schweregrad bei mindestens 10 Patienten (STORM) bzw. 2 Patienten (XPORT-MM-028), sowie schweren UE und SUE bei 6 Patienten (STORM) bzw. 1 Patient (XPORT-MM-028) aufgetreten sind, Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens.

Sensitivitätsanalysen

- Zur Morbidität:
  - ORR (Overall Response Rate, Gesamtresponserate),
  - CBR (Clinical Benefit Rate, Rate des klinischen Nutzens),
  - DCR (Disease Control Rate, Krankheitskontrollrate),
  - DOR (Duration Of Response, Dauer des Ansprechens),
  - TTP (Time To Progression, Zeit bis zur Progression),
  - DCB (Duration of Clinical Benefit, Dauer des klinischen Nutzens).

Subgruppenanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in den im vorliegenden Dossier eingeschlossen Studien werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse der STORM und der XPROT-MM-028, sowie des historischen Vergleichs mit Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor auf Endpunktebene

Endpunkt	**STORM N = 102[a]**	**XPORT-MM-028 N = 11**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Medianes OS in Monaten [95 %-KI])	7,56 [6,14; 10,45]	11,43 [5,26; NA]	beträchtlicher Zusatznutzen
OS, historischer Vergleich mit MAMMOTH (HR [95 %-KI], p-Wert)	0,55 [0,36; 0,86]; 0,009		
OS, historischer Vergleich mit FHAD (HR [95 %-KI], p-Wert)	0,40 [0,21; 0,76]; 0,0046		
Morbidität			
Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	2,79 [1,97; 4,17]	-	nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI])	2,92 [2,43; 3,84]	-	
Lebensqualität			
FACT-MM-Gesamtscore: Responder n (%); mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI]	16 (17,3); 12,12 [NA; NA]	-	nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Sicherheit			
UE (n (%))	102 (100,0)	11 (100,0)	Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt
Schwere UE (n (%))	95 (93,1)	9 (81,8)	
SUE (n (%))	60 (58,8)	4 (36,4)	
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE (n (%))	29 (28,4)	2 (18,2)	

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1).

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; FHAD: Flat Iron Health Analytics; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes UE; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Das mediane OS in den Studien STORM und XPORT-MM-028 beträgt 7,56 Monate bzw. 11,43 Monate. Selinexor in Kombination mit Dexamethason kann im historischen Vergleich gegenüber der patientenindividuellen Therapie das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant um 45 % bis 60 % senken (Vergleich mit MAMMOTH: HR [95 %-KI (KI: Konfidenzintervall)]: 0,55 [0,36; 0,86]; p = 0,009; Vergleich mit FHAD: HR [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,76]; p = 0,0046).

Zur Einordung des Therapieeffekts von Selinexor in Kombination mit Dexamethason in Bezug auf das mediane Überleben wurden noch weitere Veröffentlichungen durchsucht. Da es sich bei den stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor um ein seltenes Patientenkollektiv handelt, werden auch Veröffentlichungen berücksichtigt, die sich auf frühere Therapielinien beziehen. Bei Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien, einschließlich 1 PI und 1 IMiD lag das mediane OS bei 6,5 Monaten [3]. Bei Patienten mit vierfach- oder fünffach refraktärem Multiplem Myelom lag es bei 6,2 Monaten [4] bzw. 5,97 Monaten [5]. Das mediane OS bei Patienten mit fünffach-refraktärem Multiplem Myelom und bei Patienten, die refraktär auf 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK waren, betrug jeweils 5,6 Monate [6, 7]. Nach Refraktärität auf 3 oder 4 Wirkstoffe (inklusive 1 PI und 1 IMiD), betrug das mediane OS bei Patienten je nach Datenquelle 3,1 bis 5,1 Monate [8, 9]. Insgesamt ist daher für ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv, das refraktär auf verschiedene Wirkstoffe ist, unabhängig von der Therapie mit einem medianen OS von 3,1 bis 6,5 Monaten zu rechnen.

Das mediane OS durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason liegt mit 7,56 und 11,43 Monaten in den Studien STORM beziehungsweise XPORT-MM-028 höher. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Studie MARCH, bei der das mediane OS in einer ähnlichen Patientenpopulation bei der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason 11,9 Monate beträgt [10].

Fazit zur Mortalität

Im Vergleich zur Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie zeigten Patienten durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason ein geringeres Mortalitätsrisiko. Die Effekte zeigen eine große und klinisch bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und rechtfertigen insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Durch den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Selinexor in Kombination mit Dexamethason, wird für die Endpunktkategorie Mortalität im Vergleich zur zVT ein beträchtlicher Zusatznutzen für Selinexor beansprucht.

Morbidität

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason führte in der Studie STORM zu einem PFS von 2,79 Monaten. Für die als austherapiert geltenden Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor bedeutet dies, dass das Fortschreiten der Erkrankung im Median um nahezu 3 Monate verzögert wurde. Dies spiegelt sich auch in der ORR wider: Insgesamt sprachen 23,8 % der Patienten auf die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason an. Bei 41 Patienten (40,6 %) konnte die Erkrankung für mindestens 12 Wochen unter Kontrolle gebracht werden. In der Folge dauerte es im Median mehr als 3 Monate (3,29) bis eine erneute Myelom-Therapie gestartet wurde.

Fazit zur Morbidität

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason konnte bei der schwer erkrankten Patientenpopulation des Anwendungsgebietes ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen mit der Folge eines langen PFS erreicht werden. Da allerdings keine vergleichenden Daten zur Morbidität vorliegen, wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Selinexor beansprucht.

Lebensqualität

Anhand des Fragebogens FACT-MM konnte in der Studie STORM festgestellt werden, dass ein Großteil (68,5 %) der schwer erkrankten Patienten keine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Lebensqualität unter Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason erfuhren. Bezogen auf den FACT-MM-Gesamtscore trat eine klinisch relevante Verschlechterung im Median erst nach 12,12 Monaten ein.

Fazit zur Lebensqualität

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason konnte bei der schwer erkrankten Patientenpopulation des Anwendungsgebietes eine langfristige Stabilisierung der Lebensqualität erreicht werden. Da allerdings keine vergleichenden Daten zur Lebensqualität vorliegen, wird für die Endpunktkategorie Lebensqualität ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Selinexor beansprucht.

Sicherheit

Alle Patienten in den Studien STORM und XPORT-MM-028 hatten im Studienverlauf ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse. Dabei traten bei 92,2 % der Patienten in der Studie STORM (72,2 % in XPORT-MM-028) gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit auf. Ebenso erlebten die meisten Patienten ein hämatologisches Ereignis (STORM: 85,3 %; XPORT-MM-028: 63,6 %). Schwere UE erlebten in der STORM 93,1 % der Patienten und in XPORT-MM-028 81,8 %. Zu den häufigsten schweren UE gehörten ebenfalls hämatologische Erkrankungen (STORM: 75,5 %; XPORT-MM-028: 27,3 %). Die häufigsten SUE waren Pneumonien (6,9 %) und Sepsis (5,9 %). Trotz der häufig auftretenden UE brachen lediglich 28,4 % der Patienten der STORM beziehungsweise 18,2 % der XPORT-MM-028 die Behandlung aufgrund von UE ab.

Fazit zur Sicherheit

Bei der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason bestehen bei Berücksichtigung aller Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gemäß Fachinformation keine relevanten Sicherheitsbedenken. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason nicht auf und die meisten UE ließen sich bei früher Diagnose mittels Begleitmedikation und Dosisreduktionen bei gleichbleibender Wirksamkeit in der Regel gut handhaben. Die schweren UE und SUE, die im Rahmen der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason auftraten, können unter anderem auch mit der medizinischen Verfassung der stark erkrankten und austherapierten Patienten erklärt werden. Weitere schwerwiegende Selinexor-bedingte Komplikationen sind bisher nicht bekannt. Da allerdings keine vergleichenden Daten zur Sicherheit vorliegen, ist für die Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason umfasst Patienten, die in den ersten 4 Linien ihrer Myelom-Therapie zumeist eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe erhalten haben. Diese Patienten befinden sich im späten Krankheitsstadium des Multiplen Myeloms mit schwerwiegenden Symptomen und eingeschränkter Lebensqualität. Bei den Patienten mit 4 oder mehr vorangegangenen Therapien handelt es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichsten Therapieregimen und Wirkstoffkombinationen in ihren Vortherapien.

Auf Grund von auftretender Refraktärität verlieren diese Wirkstoffe schon früh im Krankheits- und Therapieverlauf ihre Potenz und die Wirksamkeit eines wiederholten Einsatzes in späteren Therapielinien ist nicht gesichert, sodass nur noch sehr limitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen [11]. Folglich liegt hier ein hoher therapeutischer Bedarf nach Therapiealternativen mit neuartigen Wirkstoffklassen vor, die für die Patienten nach Ausschöpfung der verfügbaren Optionen eine effektive Behandlung bedeuten können [12-14].

Selinexor, mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus, stellt für solch stark vortherapierten Patienten eine wirksame und dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten dar [12]. Im vorliegenden Dossier wird die Wirksamkeit insbesondere durch die Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie, als auch anhand des in dieser Indikation langfristigen Ansprechens und der langfristigen Stabilisierung der Lebensqualität beschrieben. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Die Sicherheit ist nicht abschließend bewertbar, durch die Zulassung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis aber als uneingeschränkt positiv zu bewerten. Entsprechend wird die Kombination aus Selinexor und Dexamethason inzwischen zur Behandlung dieser Patienten von den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und auch in der deutschen S3-Leitlinie des Leinlinienprogramms Onkologie empfohlen [15, 16].

Der Zusatznutzen von Selinexor wird durch die aussagekräftigen historischen Vergleiche im OS zugunsten von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der patienten-individuellen Therapie beansprucht. Einschränkend liegen aber nur für den Endpunkt OS vergleichende Daten vor, sodass der Therapieeffekt in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit nicht abschließend eingeordnet werden kann. Aus diesem Grund besteht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Selinexor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Selinexor in Kombination mit Dexamethason ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist [1]. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) der Kombinationstherapie wurde bereits mit der Zulassung vom 26.03.2021 bestätigt. Die Europäische Kommission erteilte am 26.03.2021 dem Unternehmen Karyopharm Europe GmbH eine bedingte Zulassung für das Produkt Nexpovio®. Am 18.07.2022 wurde die bedingte Zulassung durch eine Zulassung ohne spezifische Auflagen ersetzt. Die Zulassungsübertragung auf Stemline Therapeutics B.V. (im Weiteren Stemline) erfolgte am 22.07.2022. Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason anhand der Daten aus der Zulassungsstudie STORM und der Studie XPORT-MM-028 sowie der best verfügbaren Evidenz dargestellt.

So lässt sich die Fragestellung dieses Dossiers zusammenfassend wie folgt formulieren:

> Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, anhand der best verfügbaren Evidenz?

Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten der Fragestellung anhand des PICOS-Schemas (Population [Patientenpopulation], Intervention [Intervention], Comparator [Vergleichstherapie], Outcome [Endpunkte], Study Design [Studientyp]) beschrieben.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Intervention

Die zu bewertende Intervention entspricht der Dosierung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason für die oben genannte Patientenpopulation entsprechend der Fachinformation von Selinexor: 80 mg Selinexor oral an den Tagen 1 und 3 jeder Woche und Dexamethason 20 mg oral an den Tagen 1 und 3 jeder Woche zusammen mit Selinexor [1].

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie für die im vorliegenden Dossier relevante Patientenpopulation wurde vom G-BA im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Selinexor (Beratungsanforderung 2021-B-286) als „eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel“ festgelegt [17]. Für das oben beschriebene Anwendungsgebiet wurde für die Zulassung eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe eingereicht. Daher wird zur Darstellung der best verfügbaren Evidenz die Vergleichstherapie nicht eingeschränkt, auch wenn für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens idealerweise randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) herangezogen werden sollten.

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogene Lebensqualität, und Sicherheit eingeschlossen.

Eine vollständige Auflistung der relevanten und im Dossier dargestellten Endpunkte kann dem Abschnitt 4.2.5.2.4 entnommen werden.

Studiendesign

Idealerweise sollen für die Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens klinische Studien der höchsten Evidenzstufe (RCT) herangezogen werden. Für das oben beschriebene Anwendungsgebiet wurde für die Zulassung keine kontrollierte vergleichende Studie eingereicht.

Daher umfasst die Fragestellung auch Studien jeglichen Studiendesigns, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden, in denen Patienten dem Anwendungsgebiet entsprechend eingeschlossen und mit der oben beschriebenen Intervention behandelt wurden. Folglich wird im vorliegenden Dossier die Bewertung des Zusatznutzens anhand der verfügbaren Zulassungsstudien und von historischen Vergleichen vorgenommen und somit die best verfügbare Evidenz dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Auswahl der in die Bewertung einzubeziehenden Studien wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie (Komparator), der Endpunkte, des Studientyps und des Publikationstyps definiert. Die Studiendauer wurde nicht als Auswahlkriterium verwendet, da es sich im betrachteten Indikationsgebiet regulär um ereignisgesteuerte Studien handelt.

Ein- und Ausschlusskriterien werden sowohl für die Suche nach RCT (Tabelle 4-3), als auch für die Suche nach weiteren Unterlagen (Tabelle 4-4) definiert. Für die Suche nach weiteren Unterlagen wird die Suchstrategie hinsichtlich des Komparators oder Studientyps nicht eingeschränkt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für in die Bewertung einzubeziehender RCT

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	A1 (Population)	Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Selinexor in Kombination mit Dexamethason in der zugelassenen Dosierung entsprechend der Selinexor-Fachinformation	A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
E3 (Komparator)	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive-Care	A3 (Komparator)	Anderer Komparator als E3
E4 (Endpunkte)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit	A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5 (Studientyp)	RCT einschließlich Extensionsphasen	A5 (Studientyp)	keine RCT
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A6 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letters, Editorials, Errata, Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Information
A: Ausschlusskriterium; CD38-mAK: Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; E: Einschlusskriterium; IMiD: Immunmodulatorische Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für in die Bewertung einzubeziehender weiterer Unterlagen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	A1 (Population)	Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Selinexor in Kombination mit Dexamethason in der zugelassenen Dosierung entsprechend der Selinexor-Fachinformation	A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
E3 (Komparator)	keine Einschränkung	A3 (Komparator)	nicht zutreffend
E4 (Endpunkte)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit	A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5 (Studientyp)	keine Einschränkung	A5 (Studientyp)	nicht zutreffend
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A6 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letters, Editorials, Errata, Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Information
A: Ausschlusskriterien; CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; E: Einschlusskriterien; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Selinexor in Kombination mit Dexamethason für den Abschnitt 4.3.1.1.2 wurde den Vorgaben entsprechend am 22.07.2022 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (https://ovidsp.dc2.ovid.com/)
- EMBASE (https://ovidsp.dc2.ovid.com/)
- CENTRAL – The Cochrane Central Register of Controlled Trials (https://www.cochranelibrary.com/central)

Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden mittels der OVID-Suchoberfläche durchsucht, während die CENTRAL Datenbank mittels der Cochrane Library Oberfläche durchsucht wurde. Für die Suchen in den jeweiligen Datenbanken und Suchoberflächen wurden angepasste Suchstrategien verwendet, die im Anhang 4-A vollständig dargestellt sind. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikation werden im Anhang 4-C abgelegt. Für die Datenbanksuche nach RCT wurde ein jeweils der Datenbank adäquater Filter verwendet. Weitere Einschränkungen der Suchkriterien nach Publikationszeitraum und Sprache wurden nicht vorgenommen.

Eine Suche nach weiteren Untersuchungen für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 wurde ebenfalls in den oben genannten Datenbanken am 22.07.2022 vorgenommen. Dabei wurde die Suchstrategie hinsichtlich des Komparators oder Studientyps nicht eingeschränkt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Selinexor in Kombination mit Dexamethason für den Abschnitt 4.3.1.1.3 wurde entsprechend der Vorgaben am 26.07.2022 in den folgenden Registern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO): https://trialsearch.who.int/Default.aspx)

- Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) (http://clincaldata.ema.europa.eu)
- Arzneimittelinformationssystem AMIce (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html)

Es wurde für jedes der genannten Register eine angepasste Suchstrategie angewandt. Die Suchstrategien der Suchen auf clinicaltrials.gov, im EU-CTR und im ICTRP-Suchportal sind in 0 vollständig dargestellt.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien wird in Anhang 4-D abgelegt.

Die Recherche im Suchportal EMA-Clinical-Data und im Arzneimittelinformationssystem erfolgte am 26.07.2022 nach der Bezeichnung des Wirkstoffs. Auf eine Dokumentation der Suchstrategie in diesen beiden Datenbanken wurde den in der Dossiervorlage genannten Vorgaben entsprechend verzichtet.

Eine Suche nach weiteren Untersuchungen für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 wurde in den oben genannten Registern am 26.07.2022 vorgenommen. Dabei wurde die Suchstrategie hinsichtlich des Komparators oder Studientyps nicht eingeschränkt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 22.07.2022 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Potenziell relevant sind Studien des zu bewertenden Arzneimittels Selinexor in Kombination mit Dexamethason.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographischen Literaturrecherchen als auch die Suchen in den Studienregistern wurden nach dem Vier-Augen-Prinzip von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung und anschließende Selektion der Suchergebnisse wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Im Falle abweichender Ergebnisse der beiden Gutachter wurden diese diskutiert und zum Konsens geführt. Im Zweifel wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Relevante Studien wurden in einem zweistufigen Selektionsprozess identifiziert: Zuerst wurden Treffer anhand eines Titel- und Abstract-Screenings als nicht-relevante Treffer identifiziert und ausgeschlossen. Daraufhin wurden verbliebene Treffer auf ihre Relevanz durch Sichtung des Volltextes geprüft.

Eine Suche nach relevanten Studien auf der Website des G-BA und in den EMA- und AMIce-Studienergebnisdatenbanken wurde ebenso von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Ergebnisse wurden auf Vollständigkeit hinsichtlich Verfügbarkeit relevanter Informationen und Studienergebnisse überprüft.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und in Übereinstimmung mit den allgemeinen Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde in einem ersten Schritt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Studiendesign inkl. spezifische Aspekte der Studiendurchführung) vorgenommen. Anschließend erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte. Die Bewertung dieser Einstufungen erfolgt – wie gefordert – in Anhang 4-F, sowie vor den jeweiligen Studienergebnissen auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3.

Bei unkontrollierten Studien wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse unabhängig von der sonstigen Qualität der Studie grundsätzlich als hoch bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann bei guter Studienqualität und ausreichend großen Effekten aus diesen Studien trotzdem bewertet und eine Aussage mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor und können somit für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Für die Darstellung des Studiendesigns der eingeschlossenen Studien wurde, auch wenn es sich nicht um RCT handelt, das Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) herangezogen, da es alle relevanten Angaben zu den Studien detailliert zusammenfasst. Jeweils nicht zutreffende Items wurden entsprechend kommentiert. Die CONSORT-Checklisten finden sich für die Studien STORM und XPORT-MM-028 in Anhang 4-E. Die Studien und Datensätze, die eine patientenindividuelle Therapie untersuchen und für den historischen Vergleich herangezogen werden (MAMMOTH und FHAD), werden ausschließlich in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Vorbemerkung zur Beschreibung der Patientencharakteristika und der Endpunkte

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason im zugelassenen Anwendungsgebiet wird im vorliegenden Dossier die best verfügbare Evidenz dargestellt. Zu dieser Evidenz gehören die pivotale 1-armige Studie STORM [18], die 1-armige Studie XPORT-MM-028 [19], sowie 2 historische Vergleiche der Studie STORM mit Patienten der Studie MAMMOTH [20] und den Real-Word-Daten der FHAD [8]. In den Studien STORM und XPORT-MM-028 wurden auch Patienten eingeschlossen, die nicht dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier ausschließlich Patienten dargestellt, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind (Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist).

Für den historischen Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. Diese werden unverändert im vorliegenden Dossier berichtet und können auch Patienten umfassen, die nicht im Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason liegen. Für die FHAD liegen patientenindividuelle Daten vor, sodass Ergebnisse zu Patienten mit Multiplem Myelom berichtet werden, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Zu Studienbeginn wurden in der Studie STORM folgende Patientencharakteristika erhoben und werden – soweit vorhanden auch für die anderen Studien – im vorliegenden Dossier dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter bei erster Dosis der Studienbehandlung in Jahren (Median, Spanne),
- Alterskategorie bei erster Dosis der Studienbehandlung, Anzahl und Anteil (18 – 50; 51 – 64; 65 – 74; ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht, Anzahl und Anteil (männlich; weiblich),
- Abstammung, Anzahl und Anteil (asiatisch; afrikanisch; europäisch; pazifische Insulaner; andere; Angabe fehlt),
- Ethnie, Anzahl und Anteil (spanisch oder lateinamerikanisch; nicht spanisch oder lateinamerikanisch; Angabe fehlt; unbekannt),
- Land, Anzahl und Anteil (USA (United States of America); Deutschland; Belgien; Frankreich; Griechenland; Israel).

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status zu Baseline; Anzahl und Anteil (0; 1; 2; Angabe fehlt),
- Zeit von initialer Diagnose in Jahren, gemessen bis zum schriftlichen Einverständnis (Median; Spanne),
- Kreatinin-Clearance zu Baseline in ml/min; Anzahl und Anteil (< 30; 30 – < 60; ≥ 60, keine Angabe),
- R-ISS-Stadium (R-ISS: Revised International Staging System) zu Baseline, Anzahl und Anteil (I; II; III; unbekannt),
- Immunglobulin-Typ zu Baseline, Anzahl und Anteil (IgG; IgA; IgD; nur leichte Ketten, unbekannt),
- Leichte-Ketten-Typ zu Baseline, Anzahl und Anteil (Kappa; Lambda, unbekannt),
- Anteil an Plasmazellen zu Baseline in % (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Patienten mit Hochrisiko-Chromosomenveränderungen zu Baseline, Anzahl und Anteil (gesamt [del (17p)/p53, t(14;16), t(4;14), 1q21 oder del(q13)]; del (17p)/p53; t(14;16), t(4;14), 1q21; del (q13)).

Medizinische Vorgeschichte und aktuelle medizinische Situation

- Anzahl Myelom-Vortherapien (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Anzahl Myelom-Vortherapien, Anzahl und Anteil (4; 5; 6; 7; 8; ≥ 9),
- Zeit vom Ende der letzten Myelom-Vortherapie bis zum Start der Studienbehandlung in Wochen (Anzahl; Anteil; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Einzelne Myelom-Vortherapien, jeweils Behandlung und dokumentierte Refraktärität, Anzahl und Anteil (Lenalidomid; Pomalidomid; Bortezomib; Carfilzomib; Daratumumab; Daratumumab/Isatuximab; Isatuximab; Stammzelltransplantat),
- Dokumentierte Refraktärität auf einzelne Myelom-Vortherapien, Anzahl und Anteil (Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Daratumumab/Isatuximab; Penta-refraktär (refraktär auf 2 IMiD, 2 PI und 1 CD38-mAK),
- Refraktärität gegenüber ausgewählten Myelom-Vortherapien, Anzahl und Anteil (mind. 1 IMiD und 1 PI; mind. 1 IMiD, 1 PI und Daratumumab; Carfilzomib/Pomalidomid/Daratumumab; Carfilzomib/Lenalidomid/Pomalidomid/Daratumumab; Bortezomib/Carfilzomib/Pomalidomid/Daratumumab; Bortezomib/Carfilzomib/Lenalidomid/Pomalidomid/Daratumumab)
- Refraktärität gegenüber
    - Anzahl von Alkylanzien [1; > 1],
    - Anthracycline [0; 1; 2],

  - Checkpunkt-Inhibitoren, N (%),
  - Glukokortikoid-haltigen Myelom-Vortherapien [0; 1 – 5; 6 – 10; > 10]).
- Häufige Komorbiditäten; Anzahl und Anteil (Anämie; Bluthochdruck; Katarakt; Ermüdung; Rückenschmerzen; Schlaflosigkeit; Thrombozytopenie; Periphere Neuropathie; Leukopenie; Lymphopenie; Periphere sensorische Neuropathie; Verstopfung; Gastroösophagealer Reflux; Übelkeit; Depression; Angststörungen; Knochenschmerzen; Durchfall; Chronische Nierenerkrankungen; Belastungsdyspnoe).

Begleitbehandlungen

Die Begleitbehandlungen wurden während der Studien erfasst.

- Patienten mit Begleitbehandlung, Anzahl und Anteil,
- Auswahl häufiger Begleitbehandlungen nach generischer Klasse, Anzahl und Anteil (Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Analgetika; Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antiemetika/Arzneimittel gegen Übelkeit; Mineralische Nahrungsergänzungsmittel; Mittel bei säurebedingten Erkrankungen; Antithrombotische Arzneimittel; Psycholeptika; Blutersatzmittel und Perfusionslösungen; Vitaminpräparate; Laxanzien; Antianämika).

4.2.5.2.3 Analysierte Patientenpopulationen

Aus der Studie STORM wurden für das vorliegende Dossier nur der Zulassung entsprechende Patienten ausgewertet. Es wurde die folgende Population für die Studie STORM definiert:

- **FAS-Population (FAS: Full Analysis Set;** umfasst nicht die im Studienbericht der Studie STORM definierte mITT-Population (mITT: modified Intent-To-Treat), sondern die der Zulassung entsprechenden Patienten): Die FAS-Population umfasst alle Patienten mit Multiplen Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression aufgetreten ist und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (2 × wöchentlich Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg in Woche 1 – 4 eines 4-wöchigen Zyklus; ganz oder teilweise oder 2 × wöchentlich Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg in Woche 1 – 3 eines 4-wöchigen Zyklus; ganz oder teilweise) erhalten haben. Diese Population schließt auch Patienten ein, die die Behandlung aufgrund von Toxizität oder PD (Progressive Disease, Krankheitsprogression) abgebrochen haben und Patienten, die verstarben (unabhängig von der Todesursache, inkl. Todesfälle in Zusammenhang mit der Studienbehandlung oder der Erkrankung).

In der Studie XPORT-MM-028 entsprechen die Patienten im Studienarm Sd-80 BIW (2 x wöchentlich, Biweekly) der Zulassung (erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression aufgetreten ist, Studienbehandlung 2 × wöchentlich 80 mg Selinexor in Kombination mit Dexamethason 20 mg). Die folgenden Populationen wurden wie folgt definiert:

- **FAS-Population:** Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die in den Studienarm „Sd-80 BIW“ randomisiert worden sind und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Die FAS-Populationen werden zur Wirksamkeitsanalyse auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität herangezogen. Da für beide Studien alle Patienten, die dem Anwendungsgebiet der Zulassung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, wird keine separate Sicherheitspopulation definiert. Analysen zur Sicherheit wurden folglich auch für die FAS-Population durchgeführt.

4.2.5.2.4 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) wird der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit beurteilt. Im Folgenden sind die Endpunkte dieser Kategorien zusammen dargestellt. Dabei wird im Nachgang der Tabelle 4-5 explizit auf die Patientenrelevanz, die Operationalisierung und Validität dieser Endpunkte eingegangen.

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien und historischen Vergleichen

Endpunkt	Selinexor in Kombination mit Dexamethason		Historischer Vergleich	
	STORM	XPORT-MM-028	STORM vs. MAMMOTH	STORM vs. FHAD
Mortalität				
OS	✓	✓	✓	✓
Morbidität				
PFS	✓	–	–	–
TTNT	✓	–	–	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
FACT-MM	✓	–	–	–
Sicherheit				
UE	✓	✓	–	–
FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myloma; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); TTNT: Time To Next Therapy (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis				

4.2.5.2.4.1 Mortalität

4.2.5.2.4.1.1 Endpunkt OS (Overall Survival, Gesamtüberleben)

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben zu verlängern ist das übergeordnete Therapieziel in der Onkologie. Die Patientenrelevanz des Endpunktes OS ist folglich unumstritten anerkannt [21].

Operationalisierung

Das OS ist definiert als Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Patienten, deren Tod nicht eingetreten war, wurden zensiert entweder zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite (z. B. auch Telefongespräch mit dem Patienten, ob er noch lebt) oder zum Datum des Datenbank-Cutoffs, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM und vom 06.01.2022 für die Studie XPORT-MM-028 wurden für den Endpunkt OS folgende Auswertungen vorgenommen und berichtet:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Medianes OS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode (KM: Kaplan-Meier)),
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Im historischen Vergleich zwischen der STORM- und der MAMMOTH-Studie wird das OS als Zeitraum in Monaten vom Beginn einer neuen Therapielinie nach Erreichen des Status penta-treated/TCR (vorbehandelt mit den 5 Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Pomalidomid, Lenalidomid und Daratumumab [penta-treated] und refraktär gegenüber den 3 Wirkstoffklassen PI, IMiD und CD38-mAK [Triple-class Refractory, TCR]) bis zum Tod oder bis zur letzten Nachuntersuchung definiert. Es werden die folgenden Auswertungen berichtet (in der Publikation ist nicht detailliert ausgeführt, welche statistischen Methoden bzw. welche Kovariablen verwendet wurden) [20]:

- Medianes OS in Monaten [95 %-KI], p-Wert des unadjustierten Vergleichs,
- Adjustiertes Hazard Ratio (HR) [95 %-KI], p-Wert; Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für Kovariablen,
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Für den historischen Vergleich zwischen der Studie STORM und den FHAD-Daten wird das OS als Zeitraum vom Index-Datum bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Für STORM wird die PD der letzten Vorbehandlung vor der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason als Index-Datum definiert, während für FHAD das Enddatum der Therapie bei Erreichen des Status penta-treated als Index-Datum festgelegt wird. Für die Studie STORM werden die OS-Daten zum Datenschnitt vom 07.09.2019 herangezogen. Es werden folgende Auswertungen berichtet:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten n (%),
- Medianes OS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- Adjustiertes HR [95-%-KI], p-Wert; Cox-Regression mit Studienpopulation als unabhängige Variable,
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Validität

Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen messbar. Der Endpunkt ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

4.2.5.2.4.2 Morbidität

Die Endpunktkategorie Morbidität umfasst in der Studie STORM die Endpunkte PFS, ORR, DOR, sowie TTNT. Die Operationalisierung der genannten Endpunkte bezieht sich im Wesentlichen auf die Ausprägung des Ansprechens (Response) der Patienten. Dieses Ansprechen der Patienten auf die Behandlung wird in der Studie STORM von einem unabhängigen Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) anhand der Kriterien der Internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group, IMWG) bestimmt [22]. Diese Response-Kriterien sind in Tabelle 4-6 zusammengefasst. Die Myelom-spezifischen Untersuchungen zur Beurteilung des Ansprechens wurden in der Studie STORM im Rahmen von Studienvisiten vorgenommen. Diese fanden ab Zyklus 1 Tag 1 (C1D1, Cycle 1 Day 1) alle vier Wochen an Tag 1 eines jeden Zyklus statt. Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum fand zudem an Tag 15 eines jeden Zyklus statt. Zum Ende der Studienbehandlung (End-of-treatment, EoT) wurde eine Studienendvisite durchgeführt.

Tabelle 4-6 IMWG-Response-Kriterien in der Studie STORM

IMWG-Response-Kriterien[a]	
Response-Unterkategorie	**Response-Kriterien**
CR	Negative Immunfixation im Serum und Urin, Verschwinden jeglicher Weichteil-plasmazytome und ≤ 5 % Plasmazellen in Knochenmarkaspiraten
sCR	CR wie oben beschrieben. Zusätzlich dazu ein normales Verhältnis an freien Leichtketten (free light chain, FLC) und die Abwesenheit klonaler Zellen in Knochenmarkbiopsien bestimmt mittels Immunhistochemie (Verhältnis der κ- zu λ-Leichtketten (kappa/lambda ratio, KLR) ≤ 4,1 für Patienten mit κ-Leichtketten beziehungsweise ≥ 1:2 für Patienten mit λ-Leichtketten, nach Zählung ≥ 100 Plasmazellen)
VGPR	M-Protein detektierbar im Serum und Urin mittels Immunfixation, aber nicht mittels Elektrophorese oder ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und zusätzlich ein M-Protein-Wert von < 100 mg/24h im Urin
PR	≥ 50 % Verringerung des M-Proteins im Serum und zusätzlich Reduktion des M-Proteins im 24h-Sammelurin um ≥ 90 % oder auf weniger als 200 mg/24h. Falls das M-Protein in Serum und Urin nicht bestimmbar ist, wird eine Verkleinerung des Unterschieds zwischen den Werten beteiligter und unbeteiligter FLC um ≥ 50 % anstelle der M-Protein-Kriterien vorausgesetzt. Falls sowohl das M-Protein in Serum und Urin nicht bestimmbar als auch der Test auf FLC im Serum nicht durchführbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen um ≥ 50 % vorauszusetzen. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass der Baselinewert für den Anteil an Plasmazellen im Knochenmark ≥ 30 % betrug. Zusätzlich wird zu den oben genannten Kriterien eine Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um ≥ 50 % vorausgesetzt, bezogen auf die Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (sum of products of diameters, SPD).

IMWG-Response-Kriterien[a]	
Response-Unterkategorie	**Response-Kriterien**
MR	Eine Reduktion des M-Proteins im Serum um ≥ 25 % aber ≤ 49 % und eine Reduktion des M-Proteins im 24h-Sammelurin um 50 – 89 %. Zusätzlich wird zu den oben genannten Kriterien eine Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um ≥ 50 % vorausgesetzt, bezogen auf SPD.
SD	SD liegt vor, wenn die oben bzw. unten genannten Kriterien für CR, VGPR, PR, MR oder PD nicht erfüllt sind.

PD	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien[a, b]:
	• Anstieg mindestens eines der folgenden Kriterien um 25 % im Vergleich zum niedrigsten Wert während des Ansprechens:
	  ○ Absoluter Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 0,5 g/dl,
	  ○ Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 1 g/dl, wenn der niedrigste erreichte Wert der Serum-M-Komponenten ≥ 5 g/dl gewesen ist,
	  ○ M-Protein im Serum (der absolute Anstieg muss ≥ 200 mg/24h betragen),
	• Nur bei Patienten mit nicht bestimmbaren M-Protein, Werte im Serum und Urin:
	  ○ Die Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter FLC (der absolute Anstieg muss ≥ 10 mg/dl betragen),
	• Nur bei Patienten, bei denen sowohl das M-Protein im Serum und Urin als auch die beteiligten FLC nicht bestimmbar sind:
	  • Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter prozentualer Anstieg muss ≥ 10 % betragen),
	• Auftreten neuer Knochenläsionen, Vergrößerung mindestens einer Knochenläsion im Vergleich zum Nadir um ≥ 50 % in Bezug auf die SPD. Der Nadir ist der Zeitpunkt, an dem die Knochenläsionen am kleinsten gewesen sind,
	• Vergrößerung einer Knochenläsion in ihrem längsten Durchmesser um ≥ 50 %, wenn die Läsion zuvor eine kurze Durchmesserachse > 1 cm aufgewiesen hat,
	Anstieg der zirkulierenden Plasmazellen um ≥ 50 % (ein Minimum von 200 Zellen/µl); dieses Kriterium, wenn dies die einzige Feststellung der Krankheit ist.

nach [22] [a] Alle Response-Kategorien erfordern 2 aufeinanderfolgende Untersuchungen, die zu jedem Zeitpunkt vor dem Start einer neuen Therapie durchgeführt werden können. CR: Complete Response (Vollständige Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); KLR: Kappa-Lambda-Verhältnis (kappa-lambda-Ratio); MR: Mininal Remission (Minimale Remission); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); sCR (stringent Complete Response (Stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); SPD: Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (Sum of Products of Diameters); VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)	

4.2.5.2.4.2.1 Endpunkt PFS (Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt PFS ist wie das OS unmittelbar patientenrelevant. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt der Kategorien Mortalität und Morbidität. Ein PFS-Ereignis tritt entweder bei PD des Patienten (Morbidität) oder Tod (Mortalität) ein. Die Patientenrelevanz der Mortalitäts-Komponente ist oben unter dem Endpunkt OS beschrieben und allgemein anerkannt. Die Patientenrelevanz der Morbiditäts-Komponente des PFS ist ebenfalls gegeben: Wird eine PD durch den behandelnden Arzt festgestellt, hat das für den Patienten die höchst relevante Bedeutung, dass die Krankheit fortschreitet. Dieses Fortschreiten geht mit stärkeren Symptomen und einer generell schlechteren Prognose für den Patienten einher. Beides stellt für Patienten wiederum eine starke physische und/oder psychische Belastung dar. Das Eintreten einer Krankheitsprogression zu verhindern, beziehungsweise zu verzögern, ist somit ein bedeutendes Therapieziel. Bestätigt wird die Patientenrelevanz des PFS folglich durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), die ein möglichst langes PFS als das langfristige Therapieziel bei Patienten mit Multiplen Myelom nennt [23].

Des Weiteren ist der Endpunkt PFS als Marker für das Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen zu betrachten. Die Patientenrelevanz des Ansprechens auf eine Studienmedikation in der Behandlung des Multiplen Myeloms wird auch vom G-BA in seinem Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Off-label-Use) vom 20.05.2021 bestätigt. Der G-BA akzeptiert hier Erkenntnisse zum Nutzen der Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason, die auf Ansprechraten auf diese Medikamentenkombinationen beruhen [24]. Aufgrund der unmittelbaren Ableitung der Ausprägung des Ansprechens ist das PFS somit patientenrelevant.

Operationalisierung

Das PFS ist definiert als Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zur bestätigten PD oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Berechnung erfolgt durch Enddatum minus Startdatum plus 1. Das Todesdatum wurde verwendet, wenn der Tod vor bestätigter PD eintrat und das PD-Datum, wenn ein PD durch das IRC bestätigt wurde.

In der Studie STORM wurde nach folgenden Kriterien zensiert:

- zum Start der Studienbehandlung, wenn keine Untersuchung des Krankheitsstatus vorliegt, außer wenn der Tod vor der ersten Untersuchung eingetreten ist,
- zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei oder vor dem frühesten Eintreten der folgenden Ereignisse, wenn bei oder vor dem Ereignis keine IRC-PD-Bestätigung vorlag:
    - Datenschnitt,
    - Widerruf der Einverständniserklärung,

- Lost-To-Follow-Up,
- Dokumentierter Abbruch der Studienmedikation,
- Start einer neuen Myelom-Therapie,

je nachdem was zuerst eintrat.

Es wurden außerdem Patienten zum Datum der letzten Untersuchung zensiert, wenn keine IRC-bestätigte PD oder Tod durch PD eintrat und der Patient 2 oder mehr nacheinander geplante Untersuchungen verpasst hatte.

Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM werden für den Endpunkt PFS folgende Auswertungen dargestellt:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache, n (%),
  - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, n (%),
  - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Weitere Analysen zu Ansprechen-bezogenen Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

Die Validität des Endpunktes PFS wird als gegeben betrachtet. Die Operationalisierung des Endpunktes basiert auf den anerkannten und publizierten Kriterien der IMWG und wird in der Form sowohl von der DGHO als auch vom Leitlinienprogramm Onkologie zur Diagnostik der Krankheitsprogression empfohlen [16, 23].

4.2.5.2.4.2.2 Endpunkt: TTNT (Time To Next Treatment, Zeit bis zur nächsten Behandlung)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt TTNT ist unter den Ansprechen-bezogenen Endpunkten neben dem PFS der Endpunkt mit der höchsten Patientenrelevanz. Die TTNT stellt die klinisch direkt messbare symptom- sowie progressionsfreie Verzögerung bis zur nächsten Therapielinie dar. Eine längere TTNT ist in der Regel mit einer Verlängerung des behandlungsfreien Intervalls verbunden, da der Beginn der nächsten Behandlung in der Regel einen Wechsel der Therapie bedeutet. So leidet der Patient bei einer längeren TTNT weniger unter zum Teil schweren Nebenwirkungen der vergangenen wie auch der Folgetherapie.

Diese therapieassoziierten Nebenwirkungen zusammen mit einer sich verschlechternden Prognose als Auslöser für eine Folgetherapie stellen für den Patienten erhebliche physische und/oder psychische Belastungen dar. Folglich werden die erheblichen Nebenwirkungen und Risiken einer Folgetherapie so auch vom G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsbeschluss zu Brentuximab-Vedotin vom 19.01.2017 als patientenrelevant bezeichnet [25].

Operationalisierung

Die TTNT ist definiert als der Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zum Start der nächsten Myelom-Therapie oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten ohne Ereignis wurden zum Datenschnitt zum Datum des Studienabbruchs oder der letzten Studienvisite zensiert.

Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM werden für den Endpunkt TTNT folgende Auswertungen dargestellt:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie oder Tod, n (%),
  - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie, n (%),
  - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Validität

Die Entscheidung für die Einleitung einer Folgetherapie wurde von entsprechend geschulten Fachärzten basierend auf den publizierten Konsensempfehlungen für die Einleitung einer Folgetherapie der IMWG getroffen [26]. Folglich ist dieser Endpunkt international anerkannten Kriterien entsprechend erhoben worden und damit valide.

4.2.5.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.4.3.1 Endpunkt FACT-MM (Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma)

Patientenrelevanz

Der FACT-MM ist ein krankheitsspezifisches Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Multiplen Myelom und kann zur Messung Myelom-bezogener Symptome verwendet werden. Somit ist er direkt patientenrelevant [27].

Operationalisierung

Der FACT-MM kombiniert die allgemeine Version des FACT (FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy - General) mit einer Myelom-spezifischen Subskala (14 Items) [28]. Die Subskalen für den FACT-G sind Physisches Wohlbefinden (7 Items), Soziales/ familiäres Wohlbefinden (7 Items), Emotionales Wohlbefinden (6 Items), und Funktionelles Wohlbefinden (7 Items). Jedes Item wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = „Überhaupt nicht“ bis 4 = „Sehr“). Aus den 5 Subskalen wird der FACT-MM-Gesamtscore berechnet, aus den 4 Subskalen des FACT-G der FACT-G-Gesamtscore. Aus den Subskalen physisches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und der Myelom-spezifischen Subskala wird der TOI (Trial Outcomes Index) berechnet [29].

Der Fragebogen FACT-MM wurde in der Studie STORM erhoben. Der Fragebogen wurde vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, ab dem zweiten Zyklus jeweils an Tag 1 der Behandlungszyklen und zur Studienendvisite ausgefüllt. Es waren Abweichungen innerhalb der im statistischen Analyseplan vorgegebenen Zeitfenster möglich.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des FACT-MM zum Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM jeweils für den FACT-MM-Gesamtscore, den FACT-G-Gesamtscore, den TOI und für die 5 einzelnen Subskalen wie folgt ausgewertet:

- als Ereigniszeitanalysen für den Zeitraum bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen (Responseschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite) [30]:
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis, n (%); Ereignis: Verschlechterung auf der jeweiligen Skala um die im Folgenden angegebene Punktzahl oder Tod:
        - Subskalea Physisches Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte,
        - Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte,
        - Subskala Emotionales Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 4 Punkte,
        - Subskala Funktionelles Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte,
        - Subskala Multiples Myelom: Verschlechterung um ≥ 9 Punkte,
        - TOI: Verschlechterung um ≥ 17 Punkte,
        - FACT-MM-Gesamtscore: Verschlechterung um ≥ 25 Punkte,
    - Anzahl und Anteil Patienten mit vorhandenen Daten, n (%),

  - Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
  - KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf,
- kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala:
  - Patienten zu jedem Erhebungszeitpunkt (beobachtete Fälle), n (%),
  - Graphische Darstellung der Scores als Änderung im Vergleich zur Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt; Mittelwert [95 %-KI].

Validität

Die FACT-MM-Subskala wurde mit Hilfe von Experten- und Patienteninterviews entwickelt [31]. Diese Vorgehensweise stellt sicher, dass die Relevanz für die Lebensqualität bei Patienten mit einem Multiplen Myelom ausreichend berücksichtigt wird [27]. Der FACT-MM ist ein valides Instrument mit ausreichend psychometrischen Eigenschaften. Er zeigte eine gute bis sehr gute interne Konsistenz (Cronbach α = 0,79 – 0,89). Die Subskala FACT-MM korreliert signifikant mit den FACT-G-Subskalen körperliches und funktionelles Wohlbefinden (r = 0,49 – 0,72) [27]. Insgesamt liefert der FACT-MM-Fragebogen konsistente Ergebnisse mit der Veränderung des ECOG-Status [28].

Damit ist der FACT-MM ausreichend valide und die Auswertungen können für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

4.2.5.2.4.4 Sicherheit

4.2.5.2.4.4.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) stellen in der Indikation des Multiplen Myeloms einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist für den Patienten mit einer erheblichen Beeinträchtigung seiner Lebensqualität verbunden. Ebenso können Nebenwirkungen zum Abbruch einer Myelom-spezifischen Behandlung führen und damit das Erreichen eines erhofften Behandlungseffekts deutlich erschweren oder gar komplett verhindern.

Operationalisierung

Die UE als Maß für die Sicherheit wurden im vorliegenden Dossier anhand der FAS-Population ausgewertet. Folgende Populationen wurden herangezogen: STORM: Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung, teilweise oder komplett, erhalten haben; XPORT-MM-028: Patienten, die in den Studienarm „Sd-80 BIW“ randomisiert worden sind und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zur Behandlung gibt. Als UE wurden jegliche unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Erscheinungen gewertet (inklusive abnormale Laborwerte), Symptome oder Erkrankungen, die zeitlich mit der Studienbehandlung assoziiert waren – unabhängig davon, ob sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang standen.

Im vorliegenden Dossier wurden behandlungsbezogene UE (Treatment-emergent Adverse Events, TEAE) ausgewertet. Diese wurden definiert als UE, die während der Behandlungsperiode (Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zur letzten Dosis zuzüglich 30 Tage) entstanden, sich verschlechterten oder schwerwiegend wurden, oder jedes UE mit Startdatum nach der ersten Dosis der Studienbehandlung, das durch den Prüfer als behandlungsbezogen eingestuft wurde. Jedes UE, das zu Baseline existierte, sich aber nach der ersten Dosis der Studienbehandlung im Toxizitätsgrad verschlechterte und nachträglich als behandlungsbezogen eingestuft wurde, gilt als TEAE.

Alle UE inklusive der SUE wurden gemäß MedDRA Version 20.1 als SOC und PT kodiert und dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Skala des National Cancer Institutes (NCI) bestimmt (STORM: Version 4.0; XPORT-MM-028: Version 5.0) [32, 33]. Folglich wurde ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 als schweres UE definiert.

SUE sind definiert als UE, die, unabhängig vom Zusammenhang mit der Studiendosierung

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren (der Patient hat ein unmittelbares Todesrisiko beim Auftreten des Ereignisses)
- eine stationäre Krankenhauseinweisung oder eine Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts notwendig machten,
- eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit hervorriefen oder
- ein Geburtsdefekt eines Neugeborenen einer Patientin waren.

Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM und vom 06.01.2022 für die Studie XPORT-MM-028 werden die UE als binäre Endpunkte (Anzahl und Anteil der Patienten, n (%)) ausgewertet und Folgendes berichtet:

- Gesamtrate UE,
- Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3),
- Gesamtrate SUE,
- Gesamtrate der Behandlungsabbrüche wegen UE.

Weiterhin wurden die UE zusätzlich zur Gesamtrate differenziert nach MedDRA SOC und PT ausgewertet und dargestellt. Eine Darstellung jeglicher UE, inklusive schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, nach SOC und PT erfolgt, wenn diese bei mindestens 10 Patienten (6 Patienten für schwere UE und SUE) in der Studie STORM und bei mindestens 2 Patienten (1 Patient für schwere UE und SUE) in der Studie XPORT-MM-028 aufgetreten sind. Die Darstellung der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE aufgegliedert nach SOC und PT erfolgt vollständig.

Erkrankungsbezogene UE wurden den Vorgaben des G-BA entsprechend in einer weiteren Analyse zu den Gesamtraten der UE (UE, schwere UE und SUE) nicht berücksichtigt. In der Indikation des Multiplen Myeloms sind dies die folgenden UE nach PT, die auf eine Progression hinweisen:

- Progression einer bösartigen Neubildung,
- Knochenmetastasen,
- Plasmazellleukämie,
- Plasmazellmyelom,
- Plasmazellmyelom Rezidiv,
- Plasmazellmyelom refraktär,
- Plasmazytom.

Validität

Die Erhebung der Sicherheit erfolgte nach internationalen Standards gemäß der GCP-Verordnung (GCP: Good Clinical Practice). Dieses Vorgehen ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen. Die Endpunkte zu den UE sind als valide zu betrachten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier liegen keine RCT vor. Daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studien STORM und XPORT-MM-028 sind im Statistischen Analyseplan (SAP) weitere Ansprechen-bezogene Analysen präspezifiziert. Da diese entsprechend PFS patienten-relevant sind, werden sie im Dossier deskriptiv dargestellt:

- ORR: Anzahl und Anteil der Patienten, die während oder nach der Studienbehandlung und vor PD oder dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie eine bestätigte PR (Partial Remission/Response, Partielle Response) oder besser – d. h. PR, VGPR (Very Good Partial Response, Sehr gute partielle Response), CR (Complete Response, Vollständige Response) oder sCR (stringent Complete Response, Stringente vollständige Response) – erreicht haben,

- CBR: Anzahl und Anteil der Patienten, die eine bestätigte MR (Mininal Remission, Minimale Remission) oder besser – d. h. MR, PR, VGPR, CR oder sCR – erreicht haben,

- DCR: Anzahl und Anteil der Patienten, die SD (Stable Disease, Stabile Erkrankung) für mind. 12 Wochen oder eine bessere Response – d. h. SD für mind. 12 Wochen, MR, PR, VGPR, CR, sCR – erreicht haben,

- die einzelnen erreichten besten Responses.

Für die Studie STORM werden außerdem die TTP, die DCB und die DOR für den Datenschnitt vom 07.09.2019 dargestellt.

TTP ist definiert als Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zur IRC-bestätigten PD oder zum Tod durch PD, je nachdem was zuerst eintritt. Die Berechnung erfolgt durch Enddatum minus Startdatum plus 1. Das Todesdatum wurde verwendet, wenn der Tod durch PD vor IRC-bestätigter PD eintrat und das PD-Datum, wenn ein PD IRC-bestätigt wurde.

Für den Endpunkt TTP wurde nach folgenden Kriterien zensiert:

- zum Start der Studienbehandlung, wenn keine Untersuchung des Krankheitsstatus vorlag, außer wenn der Tod vor der ersten Untersuchung eingetreten ist,
- zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei oder vor dem frühesten Eintreten der folgenden Ereignisse, wenn bei oder vor dem Ereignis keine IRC-PD-Bestätigung vorlag:
    - Tod aus anderen Gründen als PD,
    - Datenschnitt,
    - Widerruf der Einverständniserklärung,
    - Lost-To-Follow-Up,
    - Dokumentierter Abbruch der Studienmedikation,
    - Start einer neuen Myelom-Therapie,

    je nachdem was zuerst eintrat.

Es wurden außerdem Patienten zum Datum der letzten Untersuchung zensiert, wenn keine IRC-bestätigte PD oder Tod durch PD eintrat und der Patient 2 oder mehr nacheinander geplante Untersuchungen verpasst hatte.
Für die TTP werden folgende Angaben dargestellt:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod durch PD, n (%),
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, n (%),
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod durch PD, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane TTP in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

DCB ist definiert als der Zeitraum in Monaten von der ersten Response ≥ MR bis zur IRC-bestätigten PD oder Tod durch PD, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten, bei denen keine IRC-bestätigte PD oder kein Tod festgestellt wurden, wurden zum PFS-Zensierungs-Datum (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.1) zensiert. Folgende Auswertungen werden berichtet:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod durch PD, nachdem ≥ MR erreicht war, n (%),
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, nachdem sie ≥ MR erreicht hatten, n (%),
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod durch PD, nachdem sie ≥ MR erreicht hatten, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane DCB in Monaten [95 % KI] (KM-Methode),
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Die DOR ist definiert als Zeitraum in Monaten von der ersten Beobachtung einer PR oder besser bis zur bestätigten PD oder Tod durch PD, je nachdem was zuerst eintritt.

In der Studie STORM wurde entsprechend der Kriterien zum PFS, angegeben unter Abschnitt 4.2.5.2.4.2.1, zensiert. Folgende Auswertungen werden dargestellt:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod durch PD, nachdem ≥ PR erreicht war, n (%),
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, nachdem ≥ PR erreicht war, n (%),
    - Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod durch PD, nachdem ≥ PR erreicht war, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane DOR in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in den im vorliegenden Dossier eingeschlossen Studien werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde eine einarmige Studie zur Zulassung vorgelegt (STORM). Die Ergebnisse dieser Studie werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers mit Ergebnissen der MAMMOTH-Studie und den Real-Word-Daten der FHAD verglichen. Auf Grundlage dieser Daten wird im vorliegenden Dossier gemäß den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung ein historischer Vergleich zur Bestimmung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason durchgeführt.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Dieses Vorgehen ist grundsätzlich sachgerecht, da zum einen die von Karyopharm Therapeutics Inc. (im Weiteren Karyopharm) generierten Daten eine in der Gruppe der schwer kranken und stark vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom, die unter einer hohen Symptomlast leiden und eine geringe Lebenserwartung haben, höchstmögliche Qualität aufweisen. Zum anderen stellen historische Vergleiche auf Grundlage der vorliegenden Studien nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV die Evidenz der „best verfügbaren Evidenzstufe“ dar. Außerdem sind RCT bei dieser Patientengruppe nicht umsetzbar. Beispielsweise konnten in der FHAD-Datenbank aus über 38.500 Datensätzen von Patienten mit Multiplem Myelom nur 64 vergleichbare Patienten zur Studie STORM ausgewählt werden [8] und nur 20 Patienten entsprechen genau dem Anwendungsgebiet von Selinexor (siehe Tabelle 4-41). Dies unterstreicht die geringe Anzahl von Patienten bzw. potentiellen Studienteilnehmern in dieser vorliegenden Indikation der späten Therapielinie. Aus diesem Grund ist die Darstellung der historischen Vergleiche im vorliegenden Dossier sachgerecht.

Gemäß G-BA und IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) kann als best verfügbare Evidenz ein historischer Vergleich dann herangezogen werden, wenn die Patientenpopulationen vergleichbar sind. Im vorliegenden Fall ist dies gegeben. Die Patienten der STORM- und der MAMMOTH-Kohorte sind hinsichtlich verschiedener klinisch relevanter Baselinecharakteristika vergleichbar: medianes Alter (65 vs. 64,5 Jahre), männliches Geschlecht (51,6 vs. 57,0 %), Anzahl der Myelom-Vortherapien (Median: 6 vs. 6; Spanne: 3 – 18 vs. 3 – 17) und Gesamtvorkommen von Hochrisiko-Chromosomenaveränderungen (50 vs. 53,7 %). Auch die Patienten der STORM- und der FHAD-Kohorte sind in wesentlichen Baselinecharakteristika vergleichbar: medianes Alter (65 vs. 65 Jahre) und Altersspanne (40 – 85 vs. 51 – 78 Jahre), weibliches Geschlecht (41,2 vs. 60,0 %), Leichte-Ketten-Typ (Lambda 34,3 vs. 40,0 %; Kappa 63,7 vs. 60,0 %), ECOG-Performance-Status (0 oder fehlend: 29,5 vs. 60,0 %; 1: 59,8 vs. 30,0 %; 2: 10,8 vs. 5,0 %) und R-ISS-Status (I: 10,8 vs. 25,2 %; II oder unbekannt: 69,6 vs. 70,0 %; III: 19,6 vs. 5,0 %).

Die wesentliche Voraussetzung zur Durchführung der historischen Vergleiche ist damit erfüllt. Als Evidenz der bestmöglichen Aussagekraft in der Indikation erlauben die historischen Vergleiche somit valide Schlussfolgerungen mit einer ausreichend hohen Aussagekraft.

Historische Vergleiche sind des Weiteren grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet, da der G-BA in vorherigen Verfahren den Zusatznutzen auch auf Basis der Evidenz aus historischen Vergleichen quantifizieren konnte [34, 35].

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Nicht zutreffend.					

Nicht zutreffend, da zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt wurden. Alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason werden im Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 22.07.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

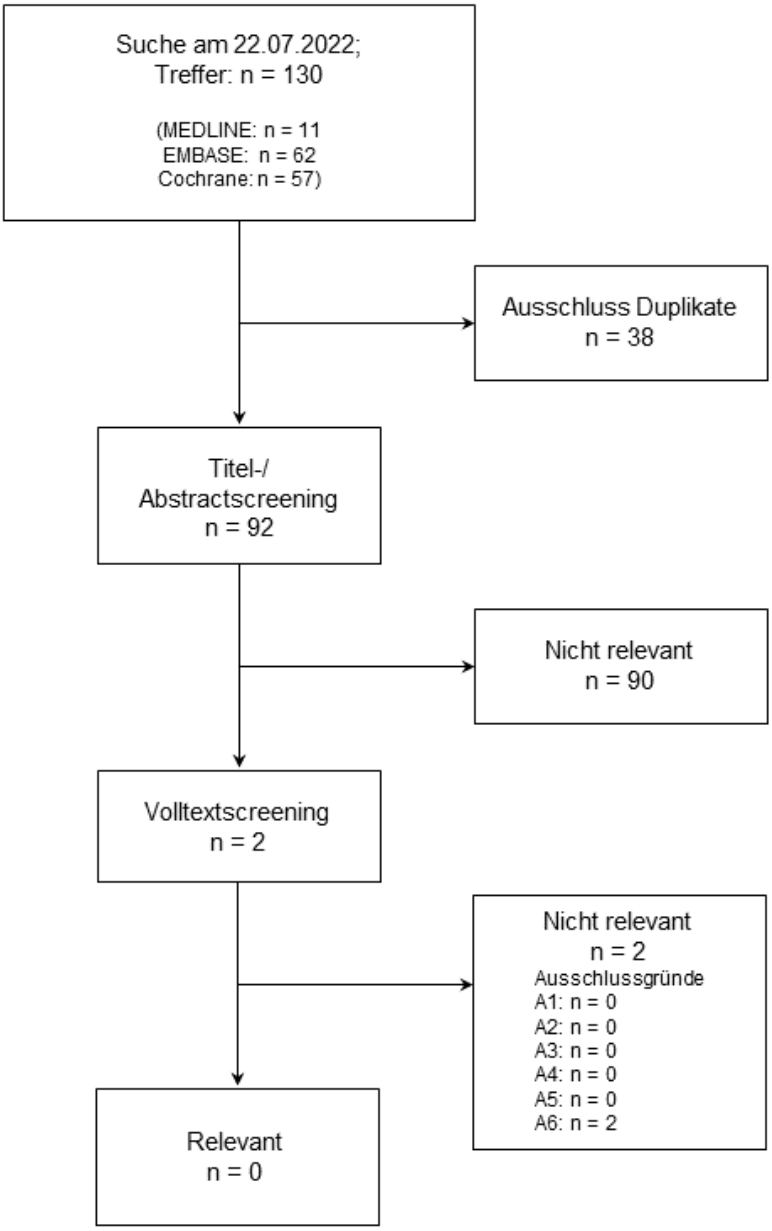

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason am 22.07.2022 hat insgesamt 130 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 38 Treffer als Duplikate identifiziert. 90 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Zwei verbleibende Treffer wurde im Volltext ausgeschlossen, da es sich hierbei um Studienregistereinträge einarmiger Studien handelte, die somit nicht dem erforderlichen Publikationstyp entsprachen.

Insgesamt wurde keine relevante RCT mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason identifiziert.

Sämtliche relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason werden im Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Suche in Studienregistern nach RCT mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Sämtliche relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason werden im Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 26.07.2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche nach RCT mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason auf der Internetseite des G-BA lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Sämtliche relevante Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason werden im Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 22.07.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patienten-relevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle **4-21**: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.1 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
STORM	ja	nein[a]	abgeschlossen	Studiendauer: 4 Jahre und 2 Monate Primäre Analyse/Daten-schnitt: 24.04.2018 Finale Analyse/Daten-schnitt: 07.09.2019	Ein Studienarm: Selinexor in Kombination mit Dexamethason
XPORT-MM-028	nein	nein[a]	laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert Datenschnitt 06.01.2022	Vier Studienarme: **Sd-40 BIW:** Selinexor 40 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich **Sd-100 QW:** Selinexor 100 mg in Kombination mit Dexamethason 40 mg, 1 × wöchentlich **Sd-80 BIW:** Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich **SVd:** Selinexor 100 mg in Kombination mit Dexamethason 40 mg (1 × wöchentlich) und Bortezomib 1,3 mg/m^2 (1 × wöchentlich ohne Woche 5 im 5-Wochen-Zyklus)

[a] Die Karyopharm Therapeutics Inc. war der Sponsor der beiden Studien STORM und XPORT-MM-028. Zulassungsinhaber für das Produkt Nexpovio® mit dem Wirkstoff Selinexor in der EU ist die Stemline Therapeutics B.V.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 26.07.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend. Alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

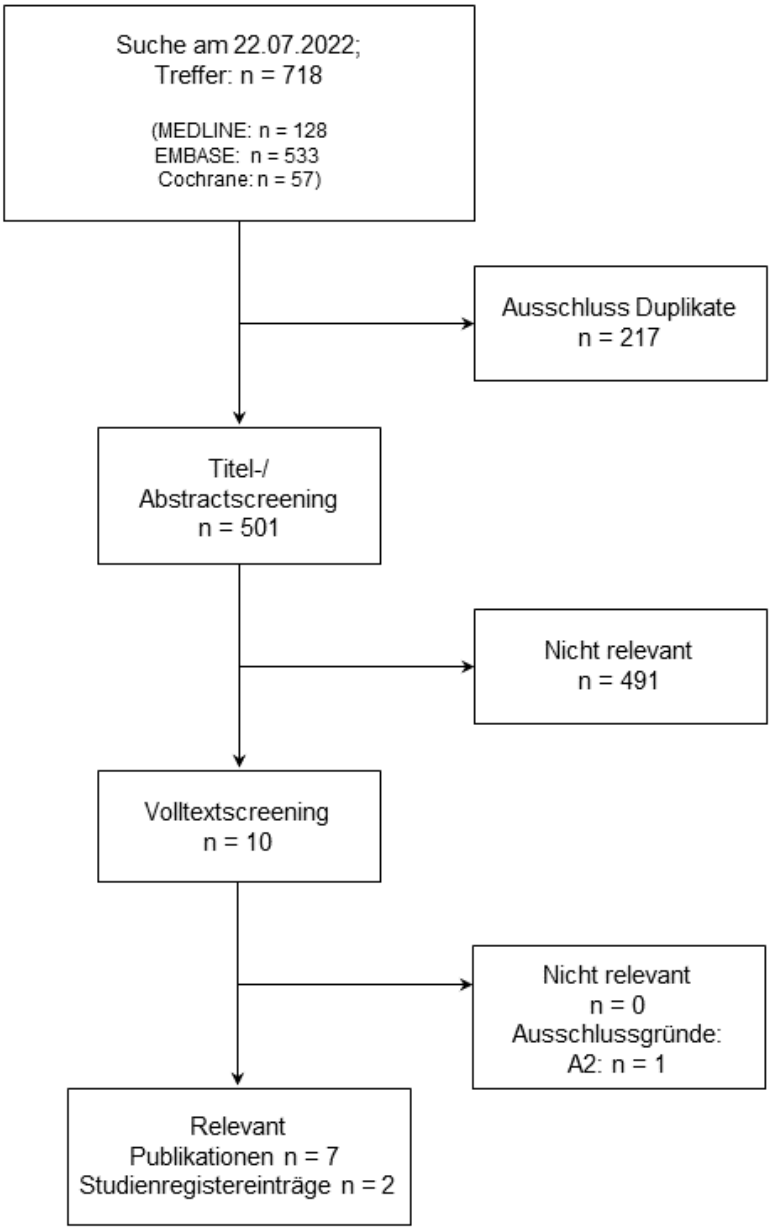

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason am 22.07.2022 hat insgesamt 718 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 217 Treffer als Dublette identifiziert. 492 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 10 Publikationen wurden im Volltext gesichtet und es wurde 1 Publikation aufgrund einer abweichenden Intervention ausgeschlossen. Insgesamt wurden 9 Treffer als relevant identifiziert. Dabei handelt sich um 2 Studienregistereinträge zur Studie STORM beziehungsweise zur Studie XPORT-MM-028.

Weiterhin wurden folgende 7 Publikationen als relevante Treffer identifiziert, wovon 6 zur Studie STORM gehören und eine weitere Publikation zur Studie MARCH, die für die Zulassung von Selinexor in China durchgeführt wurde:

Tabelle 4-33: Relevante Publikationen der bibliographische Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchtreffer	**Titel und Inhalt**
Chari et al. 2021 [36]	„Optimal Supportive Care With Selinexor Improves Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma" Diese Publikation berichtet über optimale Begleitbehandlungen bei der Behandlung des Multiplen Myeloms mit Selinexor.
Chari et al. 2019 [37]	"Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma." Dies ist eine spätere Publikation zur Studie STORM.
Cornell et al. 2021 [20]	"Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH." Eine Analyse, in der Patienten des MAMMOTH-Datensatzes mit denen der STORM in Bezug auf OS (Overall Survival) und ORR (Overall Response Rate) verglichen wurden.
Qiu et al. 2022 [10]	"Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immuno-modulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study" Diese Studie wurde von dem asiatischen Lizenznehmer für Selinexor Antengene Corporation Co., Ltd mit dem Ziel der Zulassung in China durchgeführt. Diese Studie enthält Patienten, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen. Die Einschlusskriterien dieser Studie sind aber breiter als das Anwendungsgebiet von Selinexor, sodass eine separate Berichterstattung zu Patienten im Anwendungsgebiet nicht möglich ist.
Richardson et al. 2021 [8]	"Overall survival with oral selinexor plus low-dose dexamethasone versus real-world therapy in triple-class-refractory multiple myeloma" In der Publikation wird das Gesamtüberleben von Patienten der STORM mit dem der Patienten aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) verglichen
Tremblay et al. 2021 [38]	"Quality of life analyses in patients with multiple myeloma: results from the Selinexor (KPT-330) Treatment of Refractory Myeloma (STORM) phase 2b study." Diese Studie untersucht den Effekt von Selinexor auf die Lebensqualität bei Patienten der STORM.
Vogl et al. 2018 [39]	"Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma." Dies ist die erste Publikation zur Studie STORM.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.).

Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
STORM	Clinicaltrials.gov: Registereintrag: [40] EU Clinical Trials Register: Registereintrag: [41] ICTRP WHO: Registereintrag: [42]	ja	ja	abgeschlossen
XPORT-MM-028	Clinicaltrials.gov: Registereintrag: [43] EU Clinical Trials Register: Registereintrag: [44] ICTRP WHO: Registereintrag: [45]	ja	ja	laufend
MARCH	Clinicaltrials.gov: Registereintrag: [46] ICTRP WHO: Registereintrag: [47]	nein	ja	laufend
ONO-7705-01[b]	JRCT Search Portal: Registereintrag: [48]	nein	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Diese Studie wurde mittels Handsuche am 27.07.2022 im JRCT Search Portal identifiziert.

EU: Europäische Union; ICTRP WHO: International Clinical Trials Registry Platform der World Health Organization; JRCT: Japan Registry of Clinical Trials

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 27.07.2022.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Internetseite des G-BA wurde nach dem Wirkstoffnamen Selinexor durchsucht, um mögliche weitere Informationen zu Studien zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason zu identifizieren. In den auf der Internetseite des G-BA hinterlegten Dokumenten wurden in Referenzen zur Studie STORM und Selinexor in Kombination mit Dexamethason keine weiteren relevanten Informationen gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 27.07.2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-36: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Studien zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason						
STORM	ja	nein[f]	ja[f]	ja [18]	ja [40-42]	ja [8, 20, 37-39]
XPORT-MM-028	nein	nein[f]	ja[f]	nein	ja [43-45]	nein
Studien für den historischen Vergleich[e]						
MAMMOTH	nein	nein	ja	nein	nein	ja [7, 20]
FHAD	nein	nein	ja	nein	nein	ja [8]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	**gesponserte Studie[b]**	**Studie Dritter**	**Studienberichte**	**Registereinträge[c]**	**Publikation und sonstige Quellen[d]**
	(ja/nein)	**(ja/nein)**	**(ja/nein)**	**(ja/nein [Zitat])**	**(ja/nein [Zitat])**	**(ja/nein [Zitat])**
e: Diese Studien wurden im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert. Patienten der Studie STORM werden mit Patienten der MAMMOTH bzw. des FHAD verglichen. Diese Studien werden daher auch im vorliegenden Dossier herangezogen und näher vorgestellt. Zusätzlich wurde die Publikation zur Studie MAMMOTH ergänzt. f: Die Karyopharm Therapeutics Inc. war der Sponsor der beiden Studien STORM und XPORT-MM-028. Zulassungsinhaber für das Produkt Nexpovio® mit dem Wirkstoff Selinexor in der EU ist die Stemline Therapeutics B.V.						

Die Studien MARCH und ONO-7705-01 wurden nicht von Karyopharm gesponsort. Aus diesem Grund liegen Stemline keine weiteren Informationen zu diesen Studien vor. Daher werden diese Studien nicht umfänglich für das vorliegende Dossier herangezogen.

Zur Studie MARCH wurde eine Publikation identifiziert. Die Einschlusskriterien dieser Studie sind aber breiter als das Anwendungsgebiet von Selinexor, sodass eine separate Berichterstattung zu Patienten im Anwendungsgebiet nicht möglich ist. Das wesentliche Ergebnis der Studie wird dennoch kurz in Abschnitt 4.4.2 vorgestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

4.3.2.3.2.1.1 Studiendesign der eingeschlossenen Studien

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)[4]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason						
STORM	Prospektiv, multizentrisch, offen, 1-armig, Phase 2b	Teil 1: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, a) quad-exposed, double-class-refractory[1] b) penta-exposed/TCR[2] Teil 2: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom und mindesten 3 Vortherapien (inkl. Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab), refraktär gegenüber Glukokortikoiden, PI (Bortezomib und/oder Carfilzomib), IMiD (Lenalidomid und/oder Pomalidomid) und Daratumumab, refraktär auf die vorangegangene Therapie	Teil 1 (N = 79): • Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 in den ersten 3 Wochen des 4 Wochen-Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich) in Kombination mit Dexamethason: 20 mg oral jede Woche an Tag 1 und 3 (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) oder • Selinexor 80 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich)	Studiendauer: 4 Jahre und 2 Monate Die Studie endete, nachdem alle Patienten das 1-Jahres-Follow-up beendet hatten Primäre Analyse/Daten-schnitt: 24.04.2018 Finale Analyse/ Datenschnitt: 07.09.2019	Studienorte in: USA, Frankreich, Deutschland, Belgien, Griechenland, Österreich Studienbeginn (first patient treated): 26.05.2015 Studienende (Last patient last visit): 26.07.2019	Primär: ORR Sekundär: • DOR • CBR • DCR • PFS • TTP • TTNT • OS • FACT-MM • MRD • Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)[4]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Teil 2 (N = 122): Selinexor 80 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich)			
		Im vorliegenden Dossier werden nur Patienten dargestellt, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Im vorliegenden Dossier werden Patienten dargestellt, die Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich erhalten haben. (N = 102)	Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse am 07.09.2019 dargestellt.		Im vorliegenden Dossier werden die patientenrelevanten Endpunkte OS, ORR, PFS, TTNT, DOR, FACT-MM und UE dargestellt.
		Für den historischen Vergleich mit MAMMOTH werden nur Patienten aus STORM Part 2 dargestellt, die Sd als erste Therapie erhalten haben, nachdem sie den Status penta-treated/TCR[3] erreicht hatten.	Für den historischen Vergleich mit MAMMOTH werden Patienten aus STORM dargestellt, die Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich erhalten haben. (N = 64)			Für den historischen Vergleich mit MAMMOTH wird der patientenrelevante Endpunkt OS dargestellt.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)[4]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Für den historischen Vergleich mit FHAD werden Patienten aus STORM dargestellt, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Für den historischen Vergleich mit FHAD werden Patienten aus STORM dargestellt, die Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich erhalten haben. (N = 102)	Für den historischen Vergleich mit FHAD wird der letzte Datenschnitt vom 07.09.2019 dargestellt.		Für den historischen Vergleich mit FHAD wird der patienten-relevante Endpunkt OS dargestellt.
XPORT-MM-028	Prospektiv, multizentrisch, offen, mehrarmig, Phase 2b; Sd-Studienteil randomisiert	Sd-Studienteil (Studienarme Sd-40 BIW, Sd-100 QW und Sd-80 BIW): Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom mit mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK	Sd-Studienteil (N = 30): **Sd-40 BIW:** Selinexor 40 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich (N = 10) **Sd-100 QW:** Selinexor 100 mg in Kombination mit Dexamethason 40 mg, 1 × wöchentlich (N = 9) **Sd-80 BIW:** Selinexor 80 mg in Kombination mit Dexamethason 20 mg, 2 × wöchentlich (N = 11) SVd-Studienteil (N = 34): **SVd:** Selinexor 100 mg in Kombination mit	geplante Studien-dauer: 5 Jahre Datenschnitt: 06.01.2022	Studienorte in: Griechenland und Israel Studienstart: 01.07.2020 Geplantes Studienende: 30.06.2025	Primär: ORR Sekundär: DOR, CBR, DCR, PFS, OS, TTNT, UE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)[4]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		SVd-Studienteil (Studienarm SVd): Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom mit 1 bis 5 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK	Dexamethason 40 mg (1 × wöchentlich) und Bortezomib 1,3 mg/m^2 (1 × wöchentlich ohne Woche 5 im 5-Wochen-Zyklus)			
		Im vorliegenden Dossier werden nur die Patienten des Sd-80 BIW-Studienarms dargestellt.	Im vorliegenden Dossier werden nur die Patienten des Sd-80 BIW-Studienarms, die dem Anwendungs-gebiet von Selinexor entsprechen, dargestellt (N = 11)	Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des Datenschnitts 06.01.2022 dargestellt.		Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Endpunkt OS dargestellt.
Studien für den historischen Vergleich						
MAMMOTH	multizentrisch, retrospektiv	Für den historischen Vergleich mit STORM werden Patienten mit Multiplem Myelom, die nach Erreichen des Status penta-treated/TCR[3] eine weitere Therapie (außer Selinexor) erhalten haben dargestellt.	Patientenindividuelle Therapie (in der Publikation als standard of care bzw. conventional care bezeichnet) (N = 128)	Retrospektive Datenerhebung zwischen Januar 2017 und Juni 2018	Studienorte: 14 US-amerikanische Zentren	OS, ORR Für den historischen Vergleich mit STORM wird der patienten-relevante Endpunkt OS dargestellt.
FHAD	Retrospektive Auswertung von Datensätzen der FHAD	Patienten mit penta-treated/TCR[3] Multiplem Myelom, eine Behandlung in der klinischen Studie wird nicht berücksichtigt	Patientenindividuelle Therapie (in der Publikation als real-world therapy bezeichnet) (N = 64)	Patientenakten vom 01.01.2011 bis 31.03.2018	Flatiron-Netzwerk mit über 800 US-amerikanischen Zentren	OS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)[4]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Für den historischen Vergleich mit STORM werden Patienten aus FHAD dargestellt, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Für den historischen Vergleich mit STORM werden die Patienten hinsichtlich Intervention nicht weiter selektiert. (N = 20)			Für den historischen Vergleich mit STORM wird der patienten-relevante Endpunkt OS dargestellt.

[1] quad-exposed/double-class-refractory = vorbehandelt mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib behandelt (quad-exposed) und refraktär gegenüber mindestens 1 PI und 1 einem IMiD

[2] penta-exposed/TCR = vorbehandelt mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab oder Isatuximab (penta-exposed) und refraktär gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab (triple-class-refractory, TCR)

[3] penta-treated/TCR = vorbehandelt mit den 5 Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Pomalidomid, Lenalidomid und Daratumumab (penta-treated) und refraktär gegenüber den 3 Wirkstoffklassen PI, ImiD und CD38-mAK (triple-class refractory, TCR)

[4] siehe auch Tabelle 4-38 für eine detaillierte Beschreibung der Intervention

CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; BIW: 2 × wöchentlich (Biweekly); CBR: Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myloma; FHAD: Flatiron Health Analytic Database; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); MAMMOTH: Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QW: 1 × wöchentlich (Weekly); Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason; STORM: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); TTP: Time To Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention
Studien zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason	
STORM	**Selinexor in Kombination mit Dexamethason** Teil 1: • Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 in den ersten 3 Wochen des 4 Wochen-Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich) in Kombination mit Dexamethason: 20 mg oral jede Woche an Tag 1 und 3 (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) oder • Selinexor 80 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) Teil 2: • Selinexor 80 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich im 4-Wochen-Zyklus) Eine Selinexor-Dosissteigerung auf bis zu 100 mg 2 × wöchentlich war in ausgewählten Fällen nach mind. 2 Behandlungs-Zyklen und Einverständnis des Sponsors möglich (z. B. Patienten mit SD oder MR die die Behandlung gut vertragen haben). In keinem Fall durfte die Selinexor-Dosis von 70 mg/m^2 pro Dosis für einen Patienten überschritten werden; dazu sollte die Körperoberfläche vor einer möglichen Dosissteigerung ermittelt werden. Bei Eintritt eines der folgenden Kriterien wurde die Studienbehandlung beendet: • UE, das einen permanenten Abbruch von Selinexor oder Dexamethason erfordert, • Progression, entsprechend Protokoll, • Tod, • Noncompliance, • Entscheidung des Prüfarztes, • freiwilliger Rücktritt des Patienten von der Behandlung, • Lost-To-Follow-Up, • Erfordernis einer zusätzlichen Tumortherapie. **Erlaubte Begleitbehandlungen:** • 5-HT3-Antagonisten, • Anwendung unterstützender Maßnahmen und notwendiger Medikamente zur Behandlung von Symptomen, UE und zwischenzeitlich auftretenden Krankheiten, • Medikamente zur Behandlung begleitender Erkrankungen (Diabetes, Hypertonie etc.), • Offensiver Einsatz von PPI, Blutdrucksenkern und anderen Medikamenten zur Behandlung von Glukokortikoid-Nebenwirkungen, • Klinisch indizierte palliative Bestrahlung von Nicht-Ziel-Läsionen, • weitere Dexamethason-Einnahme (Patienten mit dokumentierter Osteopenie oder Osteoporose), • Antiinfektiva, • Medikamente, die bereits bei Studieneintritt eingenommen wurden, konnten beibehalten werden.

Studie	Intervention
	• Kontrazeptiva
XPORT-MM-028	Im vorliegenden Dossier wird aus XPORT-MM-028 ausschließlich die Intervention mit Selinexor 80 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral, kontinuierlich 2 × wöchentlich dargestellt (Studienarm Sd-80 BIW). **Selinexor in Kombination mit Dexamethason** • Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich), • Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich). **Begleitbehandlungen:** • 5-HT3-Antagonisten, Olanzapine, Flüssigkeitszufuhr als Prophylaxe, • Anwendung unterstützender Maßnahmen und notwendiger Medikamente zur Behandlung von Symptomen, UE und zwischenzeitlich auftretenden Krankheiten, • Medikamente zur Behandlung begleitender Erkrankungen (Diabetes, Hypertonie etc.), • Einsatz von PPI, Appetitanregern, zentral-wirksamen Wirkstoffen entsprechend NCCN Clinical Practice Guidelines, NK1R-Antagoniseten, • Klinisch indizierte palliative Bestrahlung von Nicht-Ziel-Läsionen • Antiinfektiva, • Medikamente, die bereits bei Studieneintritt eingenommen wurden, konnten beibehalten werden.
Studien für den historischen Vergleich	
MAMMOTH	**Intervention: patientenindividuelle Therapie** Für den historischen Vergleich wurden aus der MAMMOTH 128 penta-treated/TCR[1] Patienten eingeschlossen. Diese erhielten folgende Therapien als nächste Therapien nach Erreichen des TCR-Status: • Carfilzomib-Regime: N = 24/128 (18,8 %), • Pomalidomide-Regime: N = 47/128 (36,8 %), • Daratumumab-Regime: N = 25/128 (19,5 %), • Elotuzumab-Regime: N = 12/128 (9,4 %), • Ixazomib-Regime: N = 13/128 (10,2 %), • Chemotherapie: N = 43/128 (33,6 %), • Stammzelltransplantation: N = 5/128 (3,9 %).
FHAD	**Intervention: patientenindividuelle Therapie** Aus den FHAD-Daten wurden 64 penta-treated/TCR[1] Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Von diesen erhielten 36 Patienten folgende Therapien als nächste Therapien nach Erreichen des TCR-Status: • PI-Regime: N = 19/36 (52,8 %), • IMiD-Regime: N = 17/36 (47,2 %), • CD38-mAK-Regime: N = 9/36 (25,0 %).

[1] penta-treated/TCR = vorbehandelt mit den 5 Wirkstoffen Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab (penta-treated) und refraktär gegenüber den 3 Wirkstoffklassen PI, IMiD und CD38-mAK (triple-class refractory, TCR)

5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3; CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; BIW: 2 × wöchentlich (Biweekly); CBR: Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens); DCR: Disease Control Rate

Studie	Intervention
(Krankheitskontrollrate); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myeloma; FHAD: Flatiron Health Analytic Database; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); MAMMOTH: Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure; MM: Multiples Myelom; MR: Minimal Remission (Minimal Remission); NK1R: Neurokinin-1-Rezeptorantagonist; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PACE: Mehrfachkombination aus Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Etoposid; PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor ; PPI: Protonenpumpeninhibitor; SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung)	

Vorbemerkung zu den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird im vorliegenden Dossier die best verfügbare Evidenz dargestellt. Zu dieser Evidenz gehören die pivotale Studie STORM, die Studie XPORT-MM-028, sowie zwei historische Vergleiche der Studie STORM mit Patienten der MAMMOTH und des FHAD. In den Studien STORM und XPORT-MM-028 wurden auch Patienten eingeschlossen, die nicht der Zulassung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen. Die Zulassung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason hingegen basierte lediglich auf einer 83 Patienten umfassenden Kohorte aus Teil 2 der Studie STORM, obwohl auch in Teil 1 dem Anwendungsgebiet entsprechende Patienten eingeschlossen waren [1, 2]. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier alle Patienten dargestellt, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind (Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist). Für die Studie STORM wurden dazu die Daten von Teil 1 und 2 zusammengenommen neu ausgewertet und alle Patienten, die dem Anwendungsgebiet entsprechen, dargestellt. Für die Studie XPORT-MM-028 wird ausschließlich der Studienarm „Sd-80 BIW“ dargestellt. Für den historischen Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. Diese werden unverändert im vorliegenden Dossier berichtet und können auch Patienten umfassen, die nicht im Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason liegen. Für das FHAD liegen patientenindividuelle Daten vor, sodass aus der FHAD Ergebnisse für Patienten entsprechend der Zulassung berichtet werden.

Tabelle 4-39 Baselinecharakteristika der Studien STORM und XPORT-MM-028

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Demographische Charakteristika		
Alter bei erster Dosis der Studienbehandlung [Jahre]		
Median	65,3	73
Min – Max	40 – 85	51 – 80

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Alterskategorie bei erster Dosis der Studienbehandlung in Jahren [n (%)]		
18 – 50	9 (8,8)	0 (0)
51 – 64	39 (38,2)	3 (27,3)
65 – 74	42 (41,2)	6 (54,6)
≥ 75	12 (11,8)	2 (18,2)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	60 (58,8)	5 (45,5)
Weiblich	42 (41,2)	6 (54,6)
Abstammung [n (%)]		
Asiatisch	2 (2,0)	0 (0)
Afrikanisch	17 (16,7)	0 (0)
Europäisch	73 (71,6)	11 (100)
Pazifische Insulaner	1 (1,0)	0 (0)
Andere	6 (5,9)	0 (0)
Angabe fehlt	3 (2,9)	0 (0)
Ethnie [n (%)]		
Spanisch oder lateinamerikanisch	8 (7,8)	0 (0)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	84 (82,4)	11 (100)
Angabe fehlt	9 (8,8)	0 (0)
Unbekannt	1 (1,0)	0 (0)
Land [n (%)]		
USA	77 (75,5)	0 (0)
Deutschland	9 (8,8)	0 (0)
Belgien	4 (3,9)	0 (0)
Frankreich	8 (7,8)	0 (0)
Griechenland	4 (3,9)	6 (54,6)
Israel	0 (0)	5 (45,5)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
ECOG-Performance-Status zu Baseline [n (%)]		
0	28 (27,5)	2 (18,2)
1	61 (59,8)	9 (81,8)
2	11 (10,8)	0 (0)
Angabe fehlt	2 (2,0)	0 (0)

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Zeit von initialer Diagnose bis zum schriftlichen Einverständnis [Jahre]		
Median	6,6	9,7
Min – Max	0,7 – 35	4,0 – 20,2
Kreatinin-Clearance zu Baseline [n (%)]		
< 30 ml/min	4 (3,9)	0 (0)
30 – < 60 ml/min	27 (26,5)	5 (45,5)
≥ 60 ml/min	71 (69,6)	5 (45,5)
unbekannt	0 (0)	1 (9,1)
R-ISS-Stadium bei Screening [n (%)]		
I	11 (10,8)	1 (9,1)
II	71 (69,6)	4 (36,4)
III	20 (19,6)	3 (27,3)
Unbekannt	0 (0)	3 (27,3)
Immunglobulin-Typ zu Baseline [n (%)]		
IgG	64 (62,8)	6 (54,6)
IgA	21 (20,6)	2 (18,2)
Unbekannt	17 (16,7)	2 (18,2)
Keinen	0 (0)	1 (9,1)
Leichte-Ketten-Typ zu Baseline [n (%)]		
Lambda	35 (34,3)	4 (36,4)
Kappa	65 (63,7)	6 (54,6)
Unbekannt	2 (2,0)	1 (9,1)
Anteil an Plasmazellen zu Baseline [%]		
n	92	7
Median	20	80
Mittelwert (Standardabweichung)	30,2 (31,3)	66,4 (33,8)
Min – Max	0 – 97	0 – 95
Hochrisiko-Chromosomenveränderung [n (%)]		
del(17p)/p53	39 (38,2)	0 (0)
t(14;16)	7 (6,9)	0 (0)
t(4;14)	16 (15,7)	2 (18,2)
1q21	33 (32,9)	1 (9,1)
del13	20 (19,6)	1 (9,1)
Gesamt	64 (62,8)	2 (18,2)

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Medizinische Vorgeschichte und aktuelle medizinische Situation		
Anzahl Myelom-Vortherapien		
Median	8	7
Mittelwert (Standardabweichung)	8,3 (2,8)	7 (2,5)
Min – Max	4 – 18	4 – 14
Anzahl Myelom-Vortherapien [n (%)]		
4	4 (4,9)	1 (9,1)
5	12 (11,8)	0 (0)
6	13 (12,8)	4 (36,7)
7	15 (14,7)	5 (45,5)
8	19 (18,6)	0 (0)
≥ 9	39 (38,2)	1 (9,1)
Zeit vom Ende der letzten Myelom-Vortherapie bis zum Start der Studienbehandlung [Wochen]		
Median	4,1	27
Mittelwert (Standardabweichung)	5,1 (3,4)	53,3 (49,2)
Min – Max	0,1 – 21	16 – 152
Einzelne Myelom-Vortherapien [n (%)]		
Lenalidomid	102 (100)	11 (100)
Pomalidomid	102 (100)	9 (81,8)
Bortezomib	102 (100)	10 (90,9)
Carfilzomib	102 (100)	9 (81,8)
Daratumumab	96 (94,1)	8 (72,7)
Daratumumab/Isatuximab	-	-
Isatuximab	-	3 (27,3)
Stammzelltransplantation	84 (82,4)	1 (9,1)
Dokumentierte Refraktärität auf einzelne Myelom-Vortherapien [n (%)]		
Lenalidomid	102 (100)	-
Pomalidomid	102 (100)	-
Bortezomib	102 (100)	-
Carfilzomib	102 (100)	-
Daratumumab	96 (94,1)	-
Daratumumab/Isatuximab	102 (100)	-
Penta-refraktär (refraktär auf 2 IMiD, 2 PI und 1 CD38-mAK)	102 (100)	11 (100)

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Refraktärität gegenüber ausgewählten Myelom-Vortherapien [n (%)]		
N	102	-
Mindestens 1 IMiD und 1 PI	102 (100)	-
Mindestens 1 IMiD, 1 PI und Daratumumab	96 (94,1)	-
Carfilzomib/Pomalidomid/Daratumumab	96 (94,1)	-
Carfilzomib/Lenalidomid/Pomalidomid/Daratumumab	96 (94,1)	-
Bortezomib/Carfilzomib/Pomalidomid/Daratumumab	96 (94,1)	-
Bortezomib/Carfilzomib/Lenalidomid/Pomalidomid/Daratumumab	96 (94,1)	-
Refraktärität gegenüber der Anzahl von Alkylanzien [n (%)]		
N	102	-
1	8 (7,8)	-
> 1	94 (92,2)	-
Refraktärität gegenüber der Anzahl von Anthracyclinen [n (%)]		
N	102	-
0	57 (55,9)	-
1	34 (33,3)	-
2	11 (10,8)	-
Refraktärität gegenüber Checkpoint-Inhibitoren		
N (%)	13 (12,75)	-
Refraktärität gegenüber Glukokortikoid-haltigen Myelom-Vortherapien [n (%)]		
1 – 5	32 (31,37)	-
6 – 10	60 (58,8)	-
> 10	10 (9,8)	-
Häufige Komorbiditäten [n (%)]		
Anämie	74 (72,6)	3 (27,2)
Bluthochdruck	51 (50,0)	7 (63,6)
Katarakt	49 (48,0)	2 (18,2)
Ermüdung	40 (39,2)	-
Rückenschmerzen	39 (38,2)	1 (9,1)
Schlaflosigkeit	28 (27,5)	-
Thrombozytopenie	28 (27,5)	-
Periphere Neuropathie	27 (26,5)	1 (9,1)
Leukopenie	27 (26,5)	-
Lymphopenie	27 (26,5)	-
Periphere sensorische Neuropathie	26 (25,5)	-

Charakteristika	**STORM (N = 102)[a]**	**XPORT-MM-028 (N = 11)**
Verstopfung	24 (23,5)	-
Gastroösophagealer Reflux	22 (21,6)	-
Übelkeit	18 (17,7)	-
Depression	17 (16,7)	1 (9,1)
Angststörungen	16 (15,7)	2 (18,2)
Knochenschmerzen	15 (14,7)	3 (27,3)
Durchfall	13 (12,8))	-
Chronische Nierenerkrankungen	11 (10,78)	1 (9,1)
Belastungsdyspnoe	10 (9,8)	-
Begleitbehandlungen [n (%)]		
Jegliche Begleitbehandlung	92 (90,2)	11 (100,0)
Ausgewählte Begleitbehandlung nach generischer Klasse [n (%)]		
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	87 (85,3)	9 (81,8)
Analgetika	81 (79,4)	5 (45,5)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	77 (75,5)	9 (81,8)
Antiemetika/Arzneimittel gegen Übelkeit	65 (63,8)	11 (100,0)
Mineralische Nahrungsergänzungsmittel	62 (60,8)	5 (45,5)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	61 (59,8)	7 (63,6)
Antithrombotische Arzneimittel	58 (56,9)	6 (54,6)
Psycholeptika	56 (54,9)	11 (100,0)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	53 (51,96)	6 (54,6)
Vitaminpräparate	53 (51,96)	4 (36,4)
Laxanzien	38 (37,3)	-
Antianämika	36 (35,3)	5 (45,5)

Angaben entsprechend der Datenschnitte vom 07.09.2019 für STORM und 06.01.2022 für XPORT-MM-028

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunmodulatorsiches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PI: Proteasominhibitor; R-ISS: Revised International Staging System; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-40 Patientendisposition in den Studien STORM und XPORT-MM-028

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Dauer der Studienbehandlung, Follow-Up und Patientendisposition		
Dauer der Studienbehandlung [Tage]		
Median	54,5	129
Mittelwert (Standardabweichung)	74,3 (67,3)	156,1 (111,7)
Min – Max	3 – 424	17 – 361
Dauer der des Überlebens-Follow-up [Monate]		
Median	6,8	5,7
Mittelwert (Standardabweichung)	8,4 (6,2)	7,1 (3,7)
Min – Max	0,8 – 25,7	1,4 – 12,5
Dauer des Follow-up für Morbidität und Lebensqualität [Monate]		
Median	2,5	4,2
Mittelwert (Standardabweichung)	3,1 (2,2)	5,1 (3,7)
Min – Max	0,5 – 14,9	0,6 – 11,9
Dauer des Safety-Follow-up [Monate]		
Median	3,0	5,3
Mittelwert (Standardabweichung)	3,71 (2,3)	6,6 (3,7)
Min – Max	0,8 – 15,9	1,1 – 11,9
Behandlungsende (End of treatment), Begründung [n (%)]		
Gesamt	102 (100)	10 (90,9)
PD	61 (59,8)	5 (45,5)
Klinische Progression	-	1 (9,1)
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	17 (16,7)	-
UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation	12 (11,8)	-
UE	-	2 (18,2)
Abbruch durch den Patienten/ Lost-To-Follow-Up	3 (2,9)	1 (9,1)
Ärztliche Entscheidung	8 (7,8)	-
Andere	1 (0,9)	1 (9,1)

Charakteristika	STORM (N = 102)[a]	XPORT-MM-028 (N = 11)
Status zum aktuellsten Datenschnitt (STORM: 07.09.2019; XPORT-MM-028: 06.01.2022)		
Patienten in Überlebens-Follow-up	0 (0)	3 (27,3)
Patienten mit vollständigem 1-Jahres Überlebens-Follow-up	28 (27,5)	0 (0,0)
Patienten, die während des Überlebens-Follow-up verstarben	59 (57,8)	4 (36,4)
Patienten, die die Studie ohne vollständiges Überlebens-Follow-up abbrachen	10 (9,8)	7 (63,6)
Patienten in Studienbehandlung	0 (0,0)	1 (9,1)
Patienten, die die Studie beendet haben	100 (98,0)	7 (63,6)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019
Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022
[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen.
PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-41 Baselinecharakteristika der Patienten für den historischen Vergleich zwischen STORM und FHAD

Charakteristika	Historischer Vergleich	
	STORM (N = 102)[a]	FHAD (N = 20)
Demographische Charakteristika		
Alter bei Studieneinschluss [Jahre]		
Median	65,3	65
Min – Max	40 – 85	51 – 78
Alterskategorie bei Studieneinschluss in Jahren [n (%)]		
18 – 50	9 (8,8)	0 (0)
51 – 64	39 (38,2)	10 (50,0)
65 – 74	42 (41,2)	8 (40,0)
≥ 75	12 (11,8)	2 (10,0)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	60 (58,8)	8 (40,0)
Weiblich	42 (41,2)	12 (60,0)

Charakteristika	Historischer Vergleich	
	STORM (N = 102)[a]	FHAD (N = 20)
Abstammung [n (%)]		
Asiatisch	2 (2,0)	0 (0,0)
Afrikanisch	17 (16,7)	3 (15,0)
Europäisch	73 (71,6)	15 (75,0)
Spanisch oder lateinamerikanisch	-	1 (5,0)
Pazifische Insulaner	1 (1,0)	0 (0,0)
Andere	6 (5,9)	-
Angabe fehlt	3 (2,9)	1 (5,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
ECOG-Performance-Status zu Baseline [n (%)]		
0	28 (27,5)	2 (10,0)
1	61 (59,8)	6 (30,0)
2	11 (10,8)	1 (5,0)
3	0 (0,0)	1 (5,0)
Angabe fehlt	2 (2,0)	10 (50,0)
Kreatinin-Clearance zu Baseline [n (%)]		
< 30 (ml/min)	4 (3,9)	2 (10,0)
30 – < 60 (ml/min)	27 (26,5)	4 (20,0)
≥ 60 (ml/min)	71 (69,6)	7 (35,0)
unbekannt	0 (0)	7 (35,0)
R-ISS-Stadium bei Screening [n (%)]		
I	11 (10,8)	5 (25,0)
II	71 (69,6)	14 (70,0)
III	20 (19,6)	1 (5,0)
Immunglobulin-Typ zu Baseline [n (%)]		
IgG	64 (62,8)	13 (65,0)
IgA	21 (20,6)	3 (15,0)
Unbekannt	17 (16,7)	4 (20,0)
Leichte-Ketten-Typ zu Baseline [n (%)]		
Lambda	35 (34,3)	8 (40,0)
Kappa	65 (63,7)	12 (60,0)
Unbekannt	2 (2,0)	0 (0,0)

Charakteristika	Historischer Vergleich	
	STORM (N = 102)[a]	FHAD (N = 20)
Hochrisiko-Chromosomenveränderung [n (%)]		
del(17p)/p53	39 (38,2)	0 (0,0)
t(14;16)	7 (6,9)	0 (0,0)
t(4;14)	16 (15,7)	2 (10,0)
1q21	33 (32,4)	0 (0,0)
del13	20 (19,6)	0 (0,0)
gesamt	64 (62,8)	-
Andere	-	11 (55,0)
Angabe fehlt	0 (0,0)	7 (35,0)
Medizinische Vorgeschichte und aktuelle medizinische Situation		
Zeit seit der initialen Diagnose in Jahren		
Median	6,4	3,3
Min – Max	(1,2 – 19,9)	1,0 – 6,8
Anzahl Myelom-Vortherapien		
Median	8	5
Mittelwert (Standardabweichung)	8,3 (2,8)	5,25 (1,5)
Min – Max	4 – 18	4 – 7
Anzahl Myelom-Vortherapien [n (%)]		
4	4 (3,9)	4 (20,0)
5	12 (11,8)	8 (40,0)
6	13 (12,8)	7 (35,0)
7	15 (14,7)	1 (5,0)
8	19 (18,6)	0 (0)
≥ 9	39 (38,2)	0 (0)
Zeit vom Ende der letzten Myelom-Vortherapie bis zum Start der Studienbehandlung [Wochen]		
Median	4,1	2,3
Mittelwert (Standardabweichung)	5,1 (3,4)	3,1 (3,4)
Min – Max	0,1 – 21	0,1 – 12,6

Charakteristika	Historischer Vergleich	
	STORM (N = 102)[a]	FHAD (N = 20)
Einzelne Myelom-Vortherapien [n (%)]		
Lenalidomid	102 (100)	20 (100,0)
Pomalidomid	102 (100)	20 (100,0)
Bortezomib	102 (100)	20 (100,0)
Carfilzomib	102 (100)	20 (100,0)
Daratumumab	96 (94,1)	20 (100,0)
Daratumumab/Isatuximab	-	20 (100,0)
Stammzelltransplantation	84 (82,4)	16 (80,0)
Dokumentierte Refraktärität auf einzelne Myelom-Vortherapien [n (%)]		
Lenalidomid	102 (100)	20 (100,0)
Pomalidomid	102 (100)	20 (100,0)
Bortezomib	102 (100)	20 (100,0)
Carfilzomib	102 (100)	20 (100,0)
Daratumumab	96 (94,1)	20 (100,0)
Daratumumab/Isatuximab	102 (100)	20 (100,0)
Penta-refraktär (refraktär auf 2 IMiD, 2 PI und ein CD38-mAK	102 (100)	20 (100,0)

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen.

CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor

Tabelle 4-42: Baselinecharakteristika der Patienten für den historischen Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH

Charakteristika	**Historischer Vergleich**	
	STORM (N = 64[a])	**MAMMOTH (N = 128)**
Alter in Jahren, Median (Spanne)	65,0 (47 – 85)	64,5 (28 – 82)
Geschlecht, Männlich; n (%)	33 (51,6 %)	73 (57,0 %)
Zeit seit der Diagnose in Jahre, Median (Spanne)	6,4 (1,2 – 19,9)	5,0 (0,9 – 14,5)
Anzahl der Vortherapien, Median (Spanne)	6 (3 – 18)	6 (3 – 17)
Chromosomenveränderung, n (%)		
High risk overall (del(17)/p53, t(14;16), t(4;14) und 1q21)	32 (50,0 %)	65 (53,7 %)
del(17p)/p53	13 (20,3 %)	34 (28,1 %)
t(4;14)	11 (17,2 %)	13 (10,7 %)
t(14;16)	0 (0,0 %)	7 (5,8 %)
gain(1q)	23 (35,9 %)	39 (32,2 %)
Refraktärität gegenüber ausgewählten Vortherapien, n (%)		
Mindestens 1 IMiD, 1 PI und Daratumumab	64 (100 %)	128 (100 %)
Carfilzomib	62 (96,9 %)	105 (82,0 %)
Pomalidomid	62 (96,9 %)	125 (97,7 %)
Carfilzomib, Pomalidomid und Daratumumab	60 (93,8 %)	104 (81,2 %)

[a] Die hier dargestellten 64 Patienten entsprechen nur Patienten aus STORM Part 2, die Sd als erste Therapie erhalten haben, nachdem sie den Status penta-treated/TCR3 erreicht hatten.

IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Beschreibung der Studie STORM

Bei der Studie STORM (KCP-330-012) handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische, Phase-2b-Studie. Die Studie wurde an 61 Studienzentren in 6 Ländern (USA, Frankreich, Deutschland, Belgien, Griechenland und Österreich) durchgeführt.

Hauptziel der Studie war es, die Wirksamkeit der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Selinexor 80 mg oral in Kombination mit 20 mg oral Dexamethason 2 × wöchentlich, an den Tagen 1 und 3, in 4-Wochen Zyklen) anhand der ORR (schließt PR, VGPR, CR und sCR ein) bei Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit einem Alkylanz, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär waren, zu untersuchen.

Die Studie STORM wurde in 2 Teilen durchgeführt. Die Ergebnisse aus Teil 1 und Veränderungen der Versorgungsbedingungen trugen zum Design von Teil 2 bei (siehe auch Tabelle 4-79 im Anhang für eine Auflistung der Protokoll-Amendments).

Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich die zulassungskonforme Patientengruppe herangezogen, also Patienten, die mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist, bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. Dennoch wird aus Transparenz-Gründen das gesamte Studiendesign, inklusive der beiden Studienteile der STORM nachfolgend vorgestellt.

Teil 1

Der Teil 1 der STORM wurde wiederum unterteilt. In der ersten Gruppe wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib behandelt wurden und refraktär gegenüber mindestens 1 PI und 1 einem IMiD (quad-exposed, double-class-refractory) waren. Dies entspricht den bei der Studienplanung verfügbaren und üblicherweise verwendeten Therapien (d. h. 2 PI, 2 IMiD, neben Alkylanzien und Glukokortikoiden). Des Weiteren wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab oder Isatuximab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren.

Teil 2

Im Teil 2 der STORM wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die mit mindestens 3 Vortherapien inklusive Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren.

Behandlung

Das Dosierungsschema wurden in den beiden Studienteilen unterschiedlich durchgeführt.

Teil 1

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird in zwei möglichen 4-Wochen-Zyklen durchgeführt:

- Selinexor: 80 mg oral an Tag 1 und 3 in den ersten 3 Wochen des 4-Wochen-Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich)
- Dexamethason: 20 mg oral jede Woche an Tag 1 und 3 (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich)

oder

- Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich)
- Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich)

Letztere Dosierung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason mit einer kontinuierlichen 2 × wöchentlichen Gabe wurde in der Studie STORM im Rahmen des Studienprotokoll-Version 3.0 durch das Amendement 2 vom 25.09.2015 eingeführt. Folglich wurden alle Patienten, die nach diesem Datum in die Studie eingeschlossen wurden, nach diesem Behandlungsschema behandelt, das der Fachinformation von Selinexor entspricht. Im vorliegenden Dossier werden aus der Studie STORM alle Patienten dargestellt, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen. Von diesen 102 dargestellten Patienten, wurden 3 Patienten vor dem 25.09.2015 in die Studie eingeschlossen, und somit nach dem nicht-kontinuierlichen Dosierungsschema behandelt. Aus Transparenzgründen werden im vorliegenden Dossier dennoch alle Patienten, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen dargestellt. Da mit 99 von 102 Patienten mehr als 97 % der Patienten entsprechend der Fachinformation behandelt wurden, ist das 80 %-Kriterium des IQWiG zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung erfüllt [30]. Somit sind alle im vorliegenden Dossier dargestellten Patienten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Teil 2

Die Behandlung erfolgt ausschließlich im folgenden 4-Wochen-Zyklus (diese Dosierung entspricht der Zulassung):

- Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich)
- Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich).

Übergeordnete Aspekte für beide Studienteile

Bei Eintritt eines der folgenden Kriterien wurde die Studienbehandlung beendet:

- UE, das einen permanenten Abbruch von Selinexor oder Dexamethason erfordert,
- Progression, entsprechend Protokoll,
- Tod,
- Noncompliance,
- Entscheidung des Prüfarztes,
- freiwilliger Rücktritt des Patienten von der Behandlung,
- Lost-To-Follow-Up Erfordernis einer zusätzlichen Tumortherapie.

Eine Selinexor-Dosissteigerung auf bis zu 100 mg 2 × wöchentlich war in ausgewählten Fällen nach mind. 2 Behandlungs-Zyklen und Einverständnis des Sponsors möglich (z. B. Patienten mit SD oder MR, die die Behandlung gut vertragen haben). In keinem Fall durfte die Selinexor-Dosis von 70 mg/m^2 pro Dosis für einen Patienten überschritten werden.

Dosisanpassungen der Studienbehandlung und Begleitbehandlungen waren erlaubt.

Studiendauer und Datenschnitte

Die Studiendauer betrug 4 Jahre und 2 Monate. Die Studie endete, nachdem alle Patienten das 1-Jahres-Follow-up beendet hatten. Der Studienbeginn (first patient enrolled) war der 26.05.2015, das Studienende (last patient, last visit) der 26.07.2019.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer für Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, lag bei 74,3 Tagen.

Im vorliegenden Dossier wird ausschließlich der finale Datenschnitt vom 07.09.2019 dargestellt. Auf die Darstellung des primären Datenschnittes vom 24.04.2018 wird verzichtet, da durch diesen kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem finalen Datenschnitt zu erwarten ist.

Patientencharakteristika

Für das vorliegende Dossier werden ausschließlich Patienten mit Multiplem Myelom dargestellt, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist, bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist und die mit Selinexor 80 mg oral in Kombination mit 20 mg oral Dexamethason 2 × wöchentlich behandelt wurden. Aus der STORM erfüllen 102 Patienten dieses Kriterium. Sie zeichnen sich durch folgende Charakteristika aus:

Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten in der Studie STORM waren über 65 Jahre alt (Median: 65,3). Der jüngste Patient war 40 und der älteste 85 Jahre alt. Mit 41,2 % war die Altersgruppe 65 – 74 Jahre am stärksten vertreten, gefolgt von 51 – 64-jährigen (38,2 %). Mit 58,8 % zu 41,2 % waren männliche Patienten gegenüber weiblichen Patienten in der Überzahl. Diese Alters- und Geschlechterverteilung entspricht weitestgehend den Prävalenzdaten des Multiplen Myeloms in Deutschland [49]. 71,6 % waren Patienten mit europäischer Abstammung, 16,7 % Patienten mit afrikanischer Abstammung.

In den krankheitsspezifischen Charakteristika spiegelt sich die stark fortgeschrittene Erkrankung und damit einhergehende Beeinträchtigung der Patienten wider. Lediglich 27,5 % der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 zu Baseline. 59,8 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 1 und 10,8 % von 2.

Viele Patienten in der Studie leben teils schon eine sehr lange Zeit mit ihrer Erkrankung: Im Median wurden die Patienten 6,6 Jahre nach ihrer initialen Diagnose eingeschlossen, es war jedoch auch ein Patient dabei, der lediglich 8 Monate nach seiner Diagnose schon den Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl an Vortherapien und Refraktäritäten auf Myelom-Medikamente entsprach. Andererseits lebte ein Patient bereits 35 Jahre seit seiner Diagnose. Diese Spanne zeigt deutlich, wie das Multiple Myelom einerseits einen sehr raschen, aggressiven Verlauf nehmen kann, aber andererseits durch die verbesserte Therapiesituation auch längere Lebenszeiträume mit der Krankheit möglich sind. Von besonderer Bedeutung ist das Vorhandensein von Hoch-Risikochromosomenveränderungen bei mehr als 62,8 % aller Patienten. Die Prävalenz dieser Chromosomenveränderungen nimmt mit dem Fortschritt der Erkrankung zu und deutet wiederum generell auf eine ungünstige Prognose hin [50].

Die beschriebenen krankheitsspezifischen Charakteristika basieren auf Laboranalysen und sind schließlich auch konsistent mit der medizinischen Vorgeschichte und aktuellen medizinischen Situation der Patienten: Alle Patienten hatten den Einschlusskriterien entsprechend mindestens 4 Myelom-Vortherapien erhalten, im Median gar 8. Ein Patient war bereits im Rahmen von 18 Therapielinien behandelt worden. Charakteristisch für die rasch voranschreitende Erkrankung dieser stark vorbehandelten Patienten ist ebenso die im Median von 4,1 Wochen äußerst kurze Zeit zwischen der letzten Myelom-Vortherapie und dem Studienbeginn. Schlussendlich haben alle im vorliegenden Dossier berücksichtigten Patienten dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechend eine dokumentierte Refraktärität auf 2 PI, 2 IMiD, und einen CD38-mAK. Hierbei zeigt sich, dass der überwiegende Teil (94,1 %) auf den CD38-mAK Daratumumab refraktär ist und folglich nur ein kleiner Teil auf den alternativen CD38-mAK Isatuximab refraktär ist (< 6 %).

Die häufigsten Komorbiditäten der Patienten in der STORM waren hämatologischer Natur, wobei 72,6 % der Patienten eine Anämie, 27,5 % eine Thrombozytopenie und je 26,5 % eine Leukozytopenie oder Lymphopenie hatten. Weiterhin wiesen eine Vielzahl der Patienten gastrointestinale Erkrankungen wie Verstopfung (23,5 %), Gastroösophagealer Reflux (21,6 %), Übelkeit (17,7 %) und Durchfall (12,8 %).

Weitere häufige Begleiterkrankungen waren Bluthochdruck (50,0 %), Katarakt (48,0 %), Fatigue (39,2 %), Rückenschmerzen (38,2 %), Schlafstörungen (27,5 %), Periphere Neuropathien (26,5 %), Depressionen (16,7 %), Angststörungen (15,7 %), Knochenschmerzen (14,7 %), chronische Nierenerkrankungen (10,8 %) und Belastungsdyspnoe (9,8 %). Die meisten dieser Begleiterkrankungen waren in der vorliegenden Patientenpopulation mit stark vorbehandeltem Multiplen Myelom mit starken Knochenmarksschädigungen erwartbar: Die hämatologischen Erkrankungen stellen bekannte Nebenwirkungen vorangegangener Stammzelltransplantationen und Therapien mit IMiD dar, die Periphere Neuropathie resultiert sowohl aus dem Multiplem Myelom selbst, aber auch aus Vorbehandlungen mit Bortezomib und IMiD. Sowohl gastrointestinale Symptome wie Verstopfung oder Durchfall als auch Fatigue sind gut bekannte Komorbiditäten, die im Zusammenhang mit PI- und IMiD-Vorbehandlungen aber auch dem Multiplen Myelom selbst stehen. Schließlich lässt sich die hohe Zahl an Katarkaten auf das relativ hohe Durchschnittsalter, Diabetes und langandauernde Therapie des Multiplen Myeloms mit hoch dosierten Glukokortikoiden zurückführen.

Der weitaus größte Anteil der Patienten in der Studie erhielt eine Begleitbehandlung (92 Patienten, 90,2 %): Mit je 85,3 % bzw. 75,5 % waren antivirale Mittel und Antibiotika zur systemischen Anwendung unter den meist verschriebenen Begleitmedikationen. Dies spiegelt den Bedarf der stark immunsupprimierten Patientenpopulation in der STORM wider. Daneben wurden 79,4 % aller Patienten mit Analgetika zur Schmerzlinderung behandelt, was wiederum typisch für Myelom-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ist. Weiterhin wurden häufig Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit (63,8 %), mineralische Nahrungsergänzungsmittel (60,8 %), Mittel bei säurebedingten Erkrankungen (59,8 %), antithrombotische Arzneimittel (56,9 %), Psycholeptika (54,9 %), Blutersatzmittel und Perfusionslösungen (52 %), Vitaminpräparate (52 %). Laxanzien (37,3 %) und Antianämika (35,3 %) gegeben. Die gegebenen Begleitmedikationen stellen einen typischen Bedarf der in der Studie eingeschlossenen Patienten mit stark fortgeschrittenem Multiplem Myelom dar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die STORM wurde in Studienzentren in Deutschland, den USA, Frankreich, Belgien, Griechenland und Österreich durchgeführt. Diese Länder haben einen mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard. Weiterhin waren 71,6 % der Patienten europäischer Abstammung und 8,8 % der Patienten wurden in Deutschland behandelt. Daher sind die Studienergebnisse der STORM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Beschreibung der Studie XPORT-MM-028

Bei der Studie XPORT-MM-028 handelt es sich um eine offene, randomisierte, mehrarmige, nicht-kontrollierte multizentrische Phase-2b-Studie. Die Studie wurde an 16 Studienzentren in Israel und Griechenland durchgeführt. Hauptziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit, die Antitumoraktivität, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienbehandlung zu untersuchen.

Die XPORT-MM-028 gliedert sich in zwei Teile. Im Sd-Studienteil wurden Patienten mit penta-refractory Multiplem Myelom (mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK) in drei Behandlungsarme mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason in unterschiedlichen Dossierungsschemata randomisiert.

In Teil 2 wird die Behandlung von Patienten mit TCR Multiplem Myelom (1 bis 5 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK) mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason untersucht.

Behandlung

Im Sd-Studienteil gibt es 3 verschiedene Behandlungsarme (4-Wochen-Zyklen):

- Sd-40 BIW: Selinexor 40 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jeder Woche, d. h. 2 × wöchentlich
- Sd-100 QW: Selinexor 100 mg oral in Kombination mit Dexamethason 40 mg oral an Tag 1 jeder Woche, d. h. 1 × wöchentlich; Dexamethason kann auch als 20 mg 2 × wöchentlich an Tag 1 und 2 jeder Woche gegeben werden
- Sd-80 BIW: Selinexor 80 mg oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche, d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich

Im SVd-Studienteil (Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) erfolgt die Behandlung mit Selinexor 100 mg oral in Kombination mit Dexamethason 40 mg jeweils an Tag 1 jeder Woche (d. h. kontinuierlich 1 × wöchentlich) und Bortezomib 1,3 mg/m^2 an Tag 1, 8, 15 und 22 (d. h. 1 × wöchentlich ohne Woche 5 im 5-Wochen-Zyklus). Dexamethason kann auch als 20 mg 2 × wöchentlich an Tag 1 und 2 jeder Woche gegeben werden.

Dosisanpassungen der Studienbehandlung und Begleitbehandlungen waren erlaubt.

Studiendauer und Datenschnitte

Die Studie XPORT-MM-028 ist noch nicht abgeschlossen. Sie begann am 01.07.2020 und das geplante Studienende ist der 30.01.2023. Die Studie ist ereignisgesteuert, d. h. es gibt keine vordefinierte Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 1 Jahr nach Ende der Studienbehandlung.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer für Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, lag bei 156,1 Tagen.

Im vorliegenden Dossier wird der erste Datenschnitt vom 06.01.2022 dargestellt.

Patientencharakteristika

Für das vorliegende Dossier werden ausschließlich 11 Patienten des Studienarms Sd-80 BIW der XPORT-MM-028 herangezogen. Diese entsprechen der zugelassenen Indikation (Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist) und der zugelassenen Dosierung (80 mg Selinexor oral in Kombination mit Dexamethason 20 mg oral an den Tagen 1 und 3 jeder Woche). Sie zeichnen sich durch folgende Charakteristika aus:

Die für das vorliegende Dossier relevanten Patienten aus der Studie XPORT-MM-028 waren im Median 73 Jahre alt, wobei der jüngste Patient 51 Jahre und der älteste Patient 80 Jahre bei Studieneinschluss gewesen ist. Mehr als die Hälfte der Patienten (54,6 %) war zwischen 65 und 74 Jahre, 18,2 % waren über 75 Jahre und 27,3 % zwischen 51 und 64 Jahre alt. Diese Demographie-Struktur ist der in Deutschland existierenden Epidemiologie des Multiplen Myeloms sehr ähnlich. 45,5 % der Patienten waren männlich und 54,6 % weiblich. Alle Patienten waren europäischer Abstammung.

Die stark fortgeschrittene Erkrankung sowie die damit einhergehende Beeinträchtigung der Patienten spiegeln sich in den krankheitsspezifischen Charakteristika wider: Es hatten zu Baseline lediglich 2 Patienten (18,2 %) einen ECOG-Performance-Status von 0. Die übrigen 9 Patienten und mit 81,8 % der überwiegende Anteil hatte einen ECOG-Performance-Status von 1.

Entsprechend der Einschlusskriterien hatten die meisten Patienten bereits eine lange Krankheitsgeschichte mit einem Multiplen Myelom erlebt: Im Median betrug die Zeit von der initialen Diagnose bis zum Studienbeginn 9,7 Jahre, wobei wenigstens 4 Jahre seit der Diagnose, bei einem Patienten aber sogar 20,2 Jahre vergangen waren. Mit der Erkrankung des Multiplen Myeloms einhergehend wies fast die Hälfte der Patienten (45,5 %) mit einer Kreatinin-Clearance zu Baseline von 30 – < 60 ml/min eine Niereninsuffizienz auf.

Den Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier entsprechend waren alle betrachteten Patienten stark vortherapiert. Im Median hatten die Patienten 7 Myelom-Vortherapien erhalten. Ein Patient hatte sogar schon 14 Myelom-Vortherapien bekommen. Charakteristisch für die rasch voranschreitende Erkrankung dieser stark vorbehandelten Patienten ist ebenso die im Median von 27 Wochen kurze Zeit zwischen der letzten Myelom-Vortherapie und dem Studienbeginn. Alle betrachteten Patienten waren dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechend refraktär auf mindestens 2 PI, 2 IMiD und einen CD38-mAK. Da nicht alle Patienten mit den beiden IMiD Pomalidomid und Lenalidomid und den beiden PI Bortezomib und Carfilzomib vorbehandelt waren, lässt sich schließen, dass auch die weniger verordneten IMiD Thalidomid beziehungsweise der PI Ixazomib zu den Vortherapien gehörten. Eine vorangegangene Stammzelltransplantation hatte lediglich ein Patient (9,1 %) erhalten.

Zu den wichtigsten Komorbiditäten in der Studie XPORT-MM-028 gehörten Anämien (3 Patienten, 27,2 %) und Bluthochdruck (7 Patienten, 63,6 %). Für ein fortgeschrittenes Multiples Myelom typisch litten 4 Patienten (36,4 %) an Osteoporose und 3 Patienten (27,3 %) unter Knochenschmerzen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die XPORT-MM-028 wird in Studienzentren in Israel und Griechenland durchgeführt. Diese Länder haben einen mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard. Zusätzlich waren alle Patienten europäischer Abstammung. Daher sind die Studienergebnisse der XPORT-MM-028 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Beschreibung der Studie MAMMOTH

Die Studie MAMMOTH ist eine multizentrische, retrospektive Studie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs von Patienten mit einem Multiplem Myelom, die refraktär auf die CD38-mAK Daratumumab oder Isatuximab sind. Für diese Studie wurden Patientendaten aus 14 US-amerikanischen Zentren ausgewertet. Diese Daten wurden zwischen Januar 2017 und Juni 2018 erhoben.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 4 Wochen mit einem CD38-mAK-Regime behandelt wurden und bei denen eine PD gemäß der Definition der IMWG-Response-Kriterien festgestellt wurde. Die Daten wurden retrospektiv erhoben und umfassten Patienten- und Krankheitscharakteristika, die angewendeten Therapien, die vor und nach der CD38-mAK-Refraktärität verabreicht wurden, sowie das Ansprechen (ORR) und den Überlebensstatus [7].

Beschreibung des historischen Vergleichs auf Basis der Studien STORM und MAMMOTH

Auf Basis der Datensätze der Studien STORM und MAMMOTH wurde ein publizierter historischer Vergleich identifiziert [20]. Aggregierte Daten dieses Vergleichs werden auch im vorliegenden Dossier dargestellt. Für diesen Vergleich wurden nur ähnliche Patientengruppen der STORM und MAMMOTH betrachtet. Um die Übereinstimmung der Patienten aus MAMMOTH mit der Patientenpopulation von STORM zu erreichen, wurden aus der MAMMOTH ausschließlich Patienten in die Analyse einbezogen, wenn sie penta-treated/TCR (vorbehandelt mit den 5 Wirkstoffen Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab und refraktär gegenüber den 3 Wirkstoffklassen CD38-mAK, PI und IMiD) waren. Eine weitere Voraussetzung war, dass die Patienten, nachdem sie die Kriterien penta-treated/TCR erfüllten, eine andere Therapie als Selinexor in Kombination mit Dexamethason erhalten haben.

Für den Vergleich wurden aus STORM 64 der insgesamt 122 Patienten aus Teil 2 eingeschlossen und aus MAMMOTH 128 der 275 Patienten. Die beiden Patientengruppen waren in Bezug auf das mediane Alter (65,0 vs. 64,5 Jahre), Geschlecht (51,6 % vs. 57,0 % männlich), Zeitraum zwischen Diagnose und der nächsten Therapie nach dem Erfüllen der Kriterien penta-treated/TCR (6,4 vs. 5,0 Jahre), Anzahl der Vortherapien (6 vs. 6) und Vorliegen von Hochrisiko-Chromosomenveränderungen (50,0 % vs. 53,7 %) ähnlich.

Nach dem Erfüllen der Kriterien penta-treated/TCR waren die verabreichten Therapien der Patienten in MAMMOTH Carfilzomib-Regime (18,8 %), Pomalidomid-Regime (36,8 %), Daratumumab-Regime (19,5 %), Elotuzumab-Regime (9,4 %), Ixazomib-Regime (10,2 %), Chemotherapien (33,6 %) und die Stammzelltransplantation (3,9 %) (siehe Tabelle 4-38).

Dies zeigt, dass die Patienten der MAMMOTH-Kohorte entsprechend des aktuellen Versorgungsstandards und der klinischen Praxis behandelt wurden. Die eingesetzten Wirkstoffe sind in der Auswahl der zVT-Festlegung des G-BA enthalten [17] und es kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten die bestmögliche patientenindividuelle Therapie erhalten haben. Somit handelt es sich um die korrekte Umsetzung der zVT patientenindividuelle Therapie.

Die MAMMOTH wurde in Studienzentren in den USA durchgeführt. Da für die USA von einem mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard ausgegangen werden kann, sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Beschreibung der Studie zur Flatiron Health Analytic Database (FHAD)

Ein weiterer historischer Vergleich wurde auf Basis der STORM und Datensätzen der FHAD durchgeführt [8]. Die FHAD ist eine onkologische Plattform, die repräsentative Daten aus elektronischen Gesundheitsakten von Patienten innerhalb des Flatiron-Netzwerks sammelt. Dem Netzwerk stehen 3 Millionen Patientendatensätze zur Verfügung und es arbeitet mit über 2.500 Klinikern und 800 Zentren zusammen. Flatiron stellt klinische Daten für die Industrie und akademische Institutionen aus elektronischen Patientenakten bereit. Dabei verspricht Flatiron hohe Qualitätsstandards der Datensätze, die für wissenschaftliche Fragestellungen genutzt werden können. Für die vorliegende Auswertung wurden Patientenakten ab dem 01. Januar 2011 bis zum 31. März 2018 gesammelt.

Bei dem historischen Vergleich wurden aus den FHAD-Daten Patienten identifiziert, die den Patienten der Studie STORM entsprechen. Die Kriterien für die Selektion der Patienten waren wie folgt definiert: Diagnose des Multiplen Myeloms mit den ICD-Codes ICD-9 203.0x oder ICD-10 C90.0x, C90; Pathologie des Multiplen Myeloms; Diagnose des Multiplen Myeloms am oder nach dem 01. Januar 2011; mindestens zwei dokumentierte Visiten am oder nach dem 01. Januar 2011; Behandlungsbeginn nicht mehr als 30 Tage vor dem Datenabruf (dies schließt Patienten mit potenziell fehlenden Daten aus); zuvor penta-treated (vorbehandelt mit den 5 Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Pomalidomid, Lenalidomid und Daratumumab; eine Behandlung in der klinischen Studie wird nicht berücksichtigt); dokumentiert TCR (refraktär gegenüber den 3 Wirkstoffklassen PI, IMiD und CD38-mAK, TCR; Behandlungen in klinischen Studien wurden nicht berücksichtigt); ECOG-Performance-Status ≤ 2.

Aus den FHAD-Daten wurden 20 Patienten, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen, in die Auswertung eingeschlossen. Die Baseline der FHAD-Daten ist definiert als das Enddatum der Therapie, mit dem das Kriterium penta-exposed erfüllt wurde. Eine Gegenüberstellung mit den 102 Patienten der STORM zeigen eine hohe Übereinstimmung.

In der FHAD-Kohorte war das Alter der Patienten im Median 65 Jahre, wobei der jüngste Patient 51 Jahre und der älteste Patient 78 Jahre alt gewesen ist. Es waren 8 Patienten (40,0 %) und 12 Patientinnen (60 %) eingeschlossen. Der überwiegende Anteil (75,0 %) war europäischer Abstammung. Patienten afrikanischer Abstammung machten 15 % der Studienpopulation aus. Die krankheitsspezifischen Charakteristika sind weitestgehend typisch für Patienten mit einem fortgeschrittenem Multiplen Myelom: Von Patienten, für die ein ECOG-Performance-Status berichtet ist (50 %), wiesen 40 % einen ECOG-Performance-Status von ≤ 1 auf. Für 13 Patienten (65 %) liegen Kreatinin-Clearance-Werte zu Baseline vor, von denen wiederum 6 Patienten (46,1 %) eine für das Multiple Myelom typische Niereninsuffizienz hatten. 15 Patienten (75 %) hatten zu Baseline ein R-ISS-Stadium von ≥ II.

Seit der initialen Diagnose des Multiplen Myeloms war in der FHAD-Kohorte im Median 3,3 Jahre bis zum Einschluss vergangen, wobei ein Patient lediglich ein Jahr nach Diagnose bereits die Einschlusskriterien insbesondere in Bezug auf die Vortherapien und Refraktäritäten erfüllte. Dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechend hatten alle Patienten mindestens 4 Vortherapien erhalten, im Median waren es 5 Vortherapien. Gleichfalls waren alle betrachteten Patienten mit den beiden PI Bortezomib und Carfilzomib, den beiden IMiD Lenalidomid und Pomalidomid und dem CD38-mAK Daratumumab vorhandelt, wiesen auf alle diese Wirkstoffe eine dokumentierte Refraktärität auf und waren somit penta-refraktär.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason							
STORM	-[1]	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
XPORT-MM-028	ja	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
Studien für den historischen Vergleich							
MAMMOTH	-[2]	-[2]	-[2]	-[2]	ja	ja	hoch
FHAD	-[2]	-[2]	-[2]	-[2]	ja	ja	hoch

[1] Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
[2] Nicht zutreffend, da es sich um retrospektive Auswertungen handelt.
FHAD: Flatiron Health Analytic Database

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials in Tabelle 4-43 leitet sich aus den in Anhang 4-F dargestellten Angaben ab.

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials für alle eingeschlossenen Studien.

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

Bei den Studien STORM, MAMMOTH und FHAD handelt es sich um nicht randomisierte, einarmige Studien bzw. retrospektive Auswertungen. In der XPORT-MM-028 ist die Randomisierung adäquat.

Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung

Da es sich um einarmige, unverblindete Studien handelt, wurden weder Studienteilnehmer noch behandelnde Personen verblindet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegenden Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz ist in Abschnitt 4.4.1 beurteilt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**OS**	**PFS**	**TTNT**	**FACT -MM**	**UE**
STORM	ja	ja	ja	ja	ja
XPORT-MM-028	ja	nein	nein	nein	ja
FHAD	ja	nein	nein	nein	nein
STORM vs. MAMMOTH	ja	nein	nein	nein	nein
STORM vs. FHAD	ja	nein	nein	nein	nein

DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; FHAD: Flatiron Health Analytics Database; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weiteren Untersuchungen nach Endpunkten

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1.1 OS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STORM	Das OS ist definiert als Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, deren Tod nicht eingetreten war, wurden zensiert entweder zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite (z. B. auch Telefongespräch mit dem Patienten, ob er noch lebt) oder zum Datum des Datenbank-Cutoffs, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 wurden für den Endpunkt OS folgende Auswertungen vorgenommen und berichtet: • Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%), • Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), • Medianes OS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), • KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.
XPORT-MM-028	Der Endpunkt wurde analog zur Studie STORM erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 06.01.2022.
Historischer Vergleich – STORM vs. MAMMOTH	Im historischen Vergleich zwischen der STORM- und der MAMMOTH-Studie wird das OS als Zeitraum in Monaten vom Beginn einer neuen Therapielinie nach Erreichen des Status penta-treated/TCR bis zum Tod oder bis zur letzten Nachuntersuchung definiert. Es werden die folgenden Auswertungen berichtet (in der Publikation ist nicht detailliert ausgeführt, welche statistischen Methoden bzw. welche Kovariablen verwendet wurden): • Medianes OS in Monaten [95 %-KI], p-Wert unadjustierter Vergleich, • Adjustiertes HR [95 %-KI], p-Wert; Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für Kovariablen, • KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.
Historischer Vergleich – STORM vs. FHAD	Für den historischen Vergleich zwischen der Studie STORM und den FHAD-Daten wird das OS als Zeitraum vom Index-Datum (für STORM: PD der letzten Vorbehandlung vor der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason; für FHAD: Enddatum der Therapie, bei der der Status penta-treated erreicht wurde) bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Für die Studie STORM werden die OS-Daten zum Datenschnitt vom 07.09.2019 herangezogen. Es werden folgende Auswertungen berichtet: • Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod, n (%), • Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), • Medianes OS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), • Adjustiertes HR [95 %-KI], p-Wert; Cox-Regression mit Studienpopulation als unabhängige Variable, • KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; HR: Hazard Ratio; FHAD: Flatiron Health Analytics Database; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PI: Proteasominhibitor; PD: Progressive Disease	

Studie	Operationalisierung
(Krankheitsprogression); TCR: Triple-class Refractory (Refraktär gegenüber den 3 Wirkstoffklassen PI, IMiD und CD38-mAK)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien STORM und XPORT-MM-028 als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie bzw. eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Auf eine weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird daher verzichtet. Gleiches gilt für die Studien, die für den historischen Vergleich herangezogen werden.

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zum OS dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich beim OS um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, bei dem die Anzahl der Todesfälle ausgewertet wird. Die Beurteilung des Todesfalls erfolgt unabhängig vom Studiendesign. Daher schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studien die Ergebnissicherheit des Gesamtüberlebens nicht ein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STORM und XPORT-MM-028

OS **Ereignis: Tod jeglicher Ursache**	**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (65,7)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	35 (34,3)	6 (54,6)
Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	7,56 [6,14; 10,45]	11,43 [5,26; NA]

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

In der STORM traten während der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason während eines medianen Beobachtungszeitraums von 6,8 Monaten insgesamt 67 Todesfälle auf (von 102 Patienten, 65,7 %]), in der XPORT-MM-028 verstarben in einem Zeitraum von im Median 7,1 Monaten insgesamt 5 Patienten (45,5 %). In der STORM lag das mediane Überleben bei 7,56 Monaten, in der XPORT-MM-028 lag es bei 11,43 Monaten.

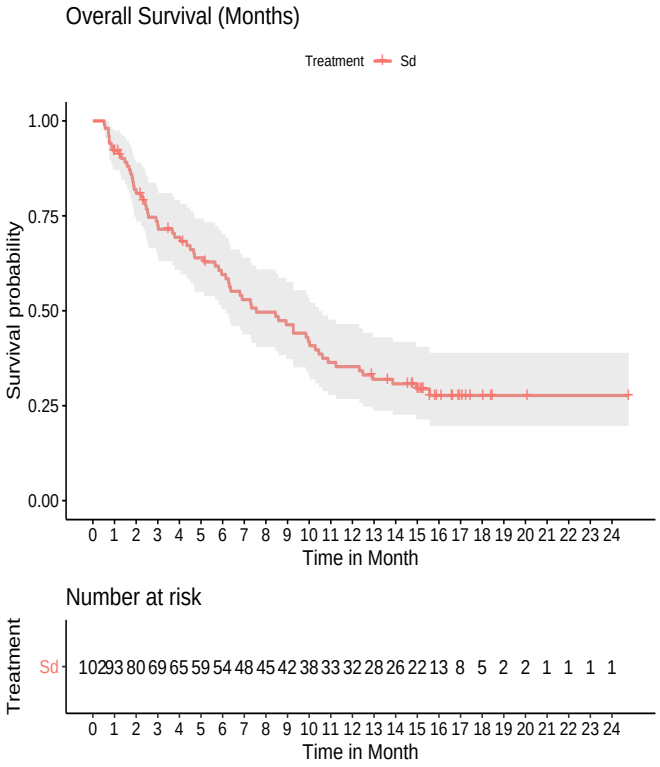

Abbildung 4-4 Kaplan-Meier-Kurve zum OS in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

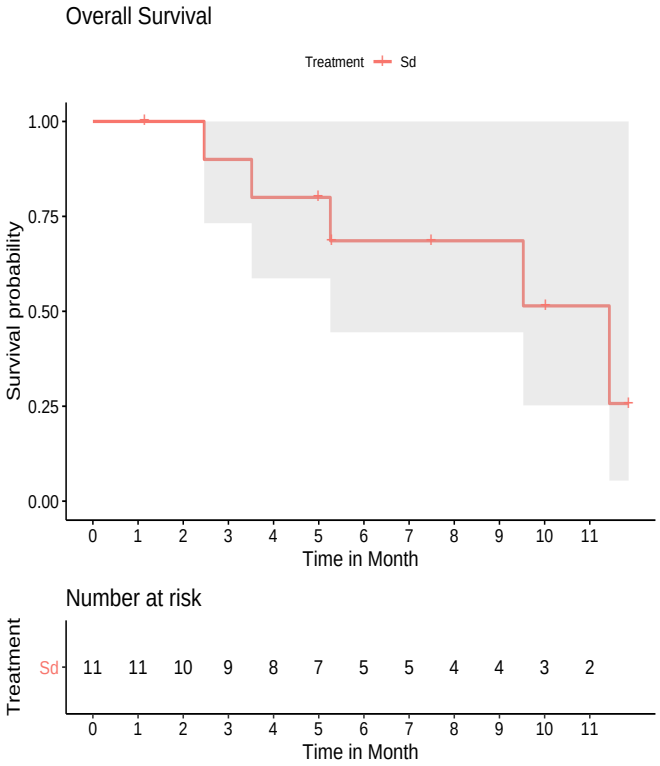

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zum OS in XPORT-MM-028
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-47: Ergebnisse zu OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Historischer Vergleich zwischen STORM und FHAD

OS **Ereignis: Tod jeglicher Ursache**	**STORM** **N = 102[a]**	**FHAD** **N = 20**
Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (65,7)	12 (60,0)
Zensierte Patienten, n (%)	35 (34,3)	8 (40,0)
Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	9,49 [7,20; 11,70]	4,21 [1,54; NA]
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,40 [0,21; 0,76]; 0,0046	

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

FHAD: Flatiron Health Analytic Database; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

Tabelle 4-48: Ergebnisse zu OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Historischer Vergleich zwischen STORM und MAMMOTH

OS **Ereignis: Tod jeglicher Ursache**	**STORM** **N = 64**	**MAMMOTH** **N = 128**
Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	10,4 [7,9; N/A]	6,9 [5,3; 8,6]
p-Wert, unadjustierter Vergleich	0,043	
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,55 [0,36; 0,86]; 0,009	
Datenschnitt STORM: 07.09.2019 Quelle: Cornell et al 2021 [20] HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)		

Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde zudem ein historischer Vergleich zwischen Patienten der STORM und der des FHAD durchgeführt. Der Unterschied im historischen Vergleich ist statistisch signifikant für die Behandlung mit Selinexor in STORM gegenüber der patientenindividuellen Therapie, die für Patienten der FHAD-Datenbank durchgeführt wurde. Das Mortalitätsrisiko kann durch die Behandlung mit Selinexor im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie um 60,0 % reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,21, 0,76]; p = 0,0046). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt der historische Vergleich zwischen Patienten der STORM und denen der MAMMOTH-Studie, der von Cornell et al. 2021 publiziert wurde [20]: Das mediane Gesamtüberleben betrug für Patienten, die mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason behandelt wurden, 10,4 Monate [95 %-KI: 7,9; NA] gegenüber 6,9 Monaten [95 %-KI: 5,3; 8,6] für Patienten unter Standard of Care. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,043 statistisch signifikant. Das Risiko zu Versterben wurde um 45 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,36; 0,86]; p = 0,009])

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien STORM und XPORT-MM-028 somit einen statistisch signifikanten und konsistenten Vorteil von Selinexor gegenüber der patientenindividuellen Therapie. Die austherapierten Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor haben folglich in beiden Studien unter der Therapie mit Selinexor eine deutlich verlängerte Überlebenszeit.

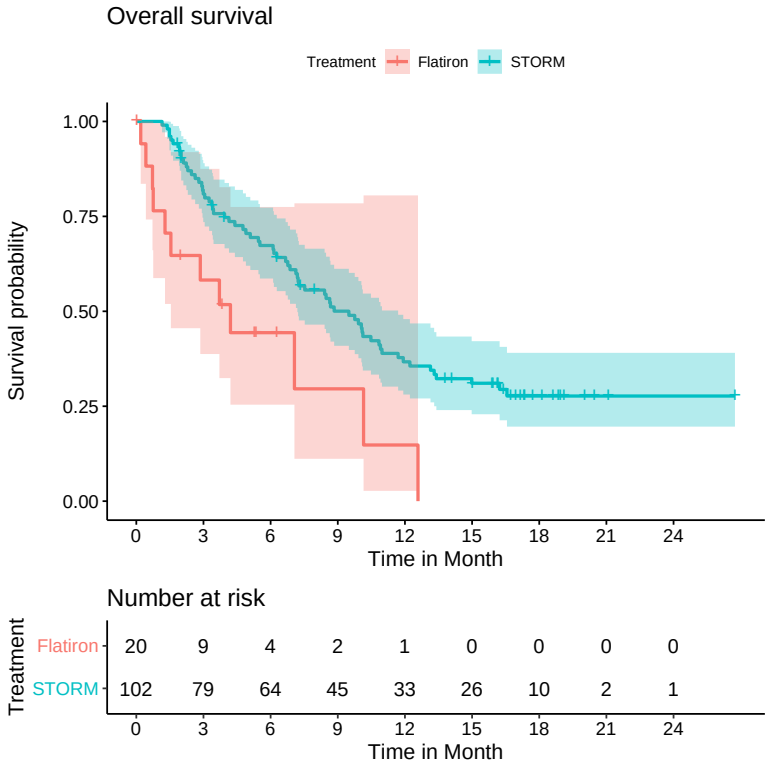

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zum historischen Vergleich zwischen STORM und FHAD in Bezug auf das OS

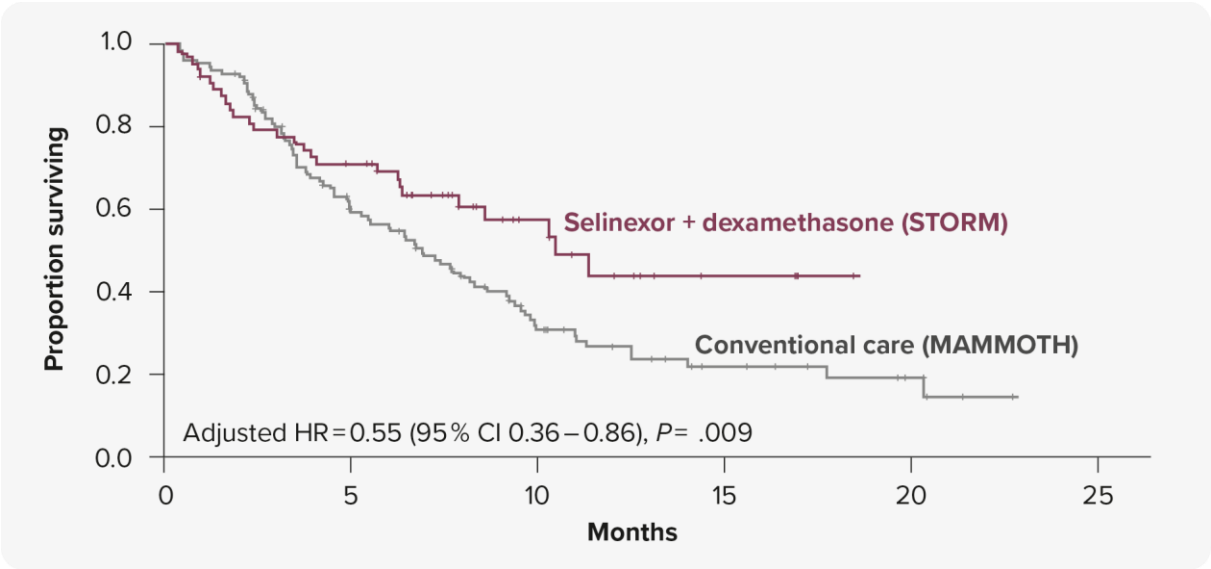

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zum historischen Vergleich zwischen Patienten in STORM Part 2 und MAMMOTH in Bezug auf das OS
modifiziert nach Cornell et al. [20]

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben sind die eingeschlossenen Studien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität

4.3.2.3.3.1.2.1 PFS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

STORM	Das PFS ist definiert als Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zur bestätigten PD oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Berechnung erfolgt durch Enddatum minus Startdatum plus 1. Das Todesdatum wurde verwendet, wenn der Tod vor bestätigter PD eintrat und das PD-Datum, wenn ein PD IRC-bestätigt wurde.
	In der Studie STORM wurde nach folgenden Kriterien zensiert:
	• zum Start der Studienbehandlung, wenn keine Untersuchung des Krankheitsstatus vorliegt, außer wenn der Tod vor der ersten Untersuchung eingetreten ist
	• zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei oder vor dem frühesten Eintreten der folgenden Ereignisse, wenn bei oder vor dem Ereignis keine IRC-PD-Bestätigung vorlag:
	  o Datenschnitt,
	  o Widerruf der Einverständniserklärung,
	  o Lost-To-Follow-Up,
	  o Dokumentierter Abbruch der Studienmedikation,
	  o Start einer neuen Myelom-Therapie,
	  je nachdem was zuerst eintrat.
	Es wurden außerdem Patienten zum Datum der letzten Untersuchung zensiert, wenn keine IRC-bestätigte PD oder Tod durch PD eintrat und der Patient 2 oder mehr nacheinander geplante Untersuchungen verpasst hatte.
	Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM werden für den Endpunkt PFS folgende Auswertungen dargestellt:
	• Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache, n (%)
	  o Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, n (%)
	  o Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%)
	• Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%)
	• Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
	• KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.
	
	Zusätzliche Analysen:
	• ORR: Anzahl und Anteil der Patienten, die während oder nach der Studienbehandlung und vor PD oder dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie eine bestätigte PR oder besser – d. h. PR, VGPR, CR oder sCR – erreicht haben,

Studie	Operationalisierung

	• CBR: Anzahl und Anteil der Patienten dar, die eine bestätigte MR oder besser, – d. h. MR, PR, VGPR, CR, sCR – erreicht haben,
	• DCR: Anzahl und Anteil der Patienten, die SD für mind. 12 Wochen oder eine bessere Response – d. h. SD für mind. 12 Wochen, MR, PR, VGPR, CR, sCR – erreicht haben,
	• Einzelne erreichte besten Responses,
	• TTP: TTP ist definiert als Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zur IRC-bestätigten PD oder zum Tod durch PD, je nachdem was zuerst eintritt. Die Berechnung und Zensierung erfolgte entsprechend der Kriterien für das PFS. Für die TTP werden folgende Angaben dargestellt:
	  o Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod duch PD, n (%),
	  ▪ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, n (%),
	  ▪ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod durch PD, n (%),
	  o Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
	  o Mediane TTP in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
	  o KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf,
	• DCB: DCB ist definiert als der Zeitraum in Monaten von der ersten Response ≥ MR bis zur IRC-bestätigten PD oder Tod durch PD, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten, bei denen keine IRC-bestätigte PD oder kein Tod festgestellt wurden, wurden zum TTP-Zensierungs-Datum (siehe TTP) zensiert. Folgende Auswertungen werden berichtet:
	  o Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD oder Tod durch PD, nachdem ≥ MR erreicht war, n (%)
	  ▪ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, nachdem sie ≥ MR erreicht hatten, n (%),
	  ▪ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod durch PD, nachdem ≥ MR erreicht war, n (%),
	  o Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%) ,
	  o Mediane DCB in Monaten [95 % KI] (KM-Methode),
	  o KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf,
	• DOR: In der Studie STORM ist der Endpunkt DOR definiert als Zeitraum in Monaten von der ersten Beobachtung einer PR oder besser bis zur bestätigten PD oder Tod durch PD, je nachdem was zuerst eintritt.
	  Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM werden für den Endpunkt DOR folgende Auswertungen dargestellt:
	  o Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis, n (%)
	  ▪ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis PD, n (%),
	  ▪ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod durch PD, nachdem ≥ PR erreicht war, n (%),
	  o Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
	  o Mediane DOR in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
	  o KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Datenschnitt STORM: 07.09.2019 CBR: Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens); CR: Complete Response (Vollständige Response); DCB: Duration of Clinical Benefit (Dauer des klinischen Nutzens); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Unabhängiges Prüfkommittee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MR: Mininal Remission (Minimale Remission); MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrate); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); sCR: stringent	

Studie	Operationalisierung
Complete Response (stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); TTP: Time To Progression (Zeit bis zur Progression); VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie STORM als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie bzw. eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Auf eine weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird daher verzichtet.

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zum PFS dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich beim PFS um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, bei dem die Anzahl der Ereignisse einer PD oder eines Todes jeglicher Ursache ausgewertet wird. Die Beurteilung ob ein Patient eine PD hat oder verstirbt erfolgt unabhängig vom Studiendesign. Daher schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studien die Ergebnissicherheit des PFS nicht ein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PFS **Ereignis: PD oder Tod jeglicher Ursache**	**STORM** **N = 102[a]**
Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (47,1)
Patienten mit Ereignis PD, n (%)	43 (42,2)
Patienten mit Ereignis Tod, n (%)	5 (4,9)
Zensierte Patienten[1], n (%)	54 (53,0)
Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	2,79 [1,97; 4,17]

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)

In der Studie STORM erlitten 43 Patienten (42,2 %) eine Krankheitsprogression und 5 Patienten (4,9 %) verstarben. Somit traten in der STORM 48 PFS-Ereignisse mit einem medianen PFS von 2,79 Monaten (95 %-KI: 1,97; 4,17) auf.

Zusammenfassend zeigt sich, dass Patienten über Monate hinweg von der Behandlung mit Selinexor und Dexamethason profierten, sich die Erkrankung in dieser Zeit stabilisierte und eine Progression deutlich verzögert wurde.

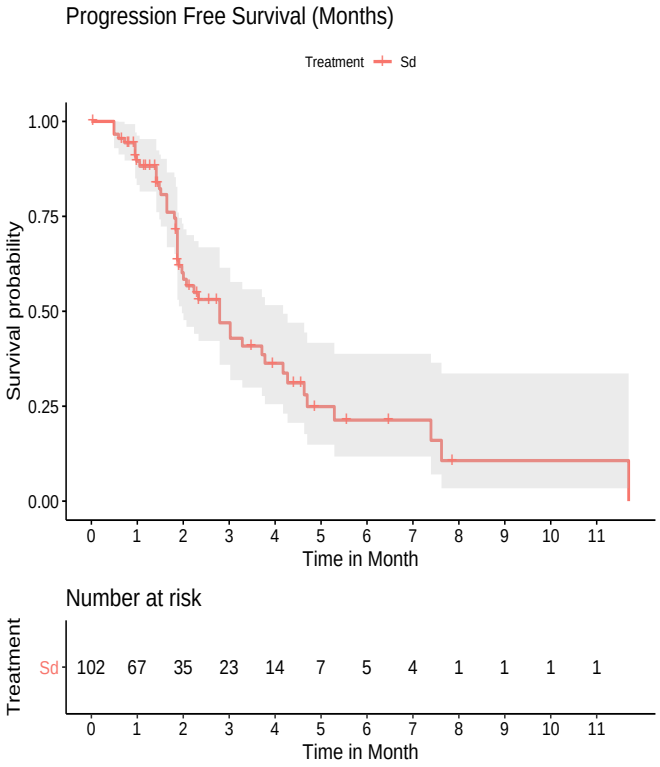

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Responseraten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responserate	STORM N = 102[a]
ORR **Ereignis: PR, VGPR, CR oder sCR**	
Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (23,8)
DCR **Ereignis: SD für mind. 12 Wochen, MR, PR, VGPR, CR, sCR**	
Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (40,6)
CBR **Ereignis: MR, PR, VGPR, CR oder sCR**	
Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (36,6)
Ereignis: SD für mind. 12 Wochen	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (4,0)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

CBR: Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens); CR: Complete Response (Vollständige Response); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); MR: Minimal Remission (Minimale Remission); ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); sCR: stringent Complete Response (stringente komplette Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)

Tabelle 4-52: Ergebnisse zur besten erreichten Response aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beste erreichte Response	STORM N = 102[a]
Ereignis: sCR	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (1,0)
Ereignis: CR	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0)
Ereignis: VGPR	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (4,0)
Ereignis: PR	
Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (18,8)
Ereignis: MR	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (12,9)
Ereignis: SD	
Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (35,6)

Beste erreichte Response	STORM N = 102[a]
Ereignis: PD	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (16,8)
Ereignis: NA	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (10,9)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

CR: Complete Response (Vollständige Response); MR: Minimal Remission (Minimale Remission); NA: Nicht Auswertbar; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); sCR: stringent Complete Response (stringente komplette Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu TTP aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TTP	STORM N = 102[a]
Patienten mit Ereignis PD oder Tod durch PD, n (%)	43 (42,2)
Patienten mit Ereignis PD, n (%)	43 (42,2)
Patienten mit Ereignis Tod durch PD, n (%)	0 (0,0)
Zensierte Patienten, n (%)	59 (57,9)
Mediane TTP in Monaten [95 %-KI]	3,02 [2,07; 4,63]

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); TTP: Time To Progression (Zeit bis zur Progression)

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur DCB aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DCB	STORM N = 102[a]
Patienten mit einer Response ≥ MR, n (%)	37 (36,6)
Ereignis: PD oder Tod durch PD, nachdem ≥ MR erreicht wurde	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (48,7)
Patienten mit Ereignis PD, nachdem ≥ MR erreicht wurde, n (%)	18 (48,7)
Patienten mit Ereignis Tod durch PD, nachdem ≥ MR erreicht wurde, n (%)	4 (10,8)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (40,6)
Mediane DCB in Monaten [95 % KI]	3,19 [2,33; NA]

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

DCB: Duration of Clinical Benefit (Dauer des klinischen Nutzens); KI: Konfidenzintervall; MR: Minimal Remission (Minimale Remission); NA: Nicht Auswertbar; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression)

Tabelle 4-55: Ergebnisse zur DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DOR	STORM N = 102[a]
Patienten mit einer Response (≥ PR), n (%)	24 (23,8)
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (54,17)
Patienten mit Ereignis PD, nachdem ≥ PR erreicht wurde, n (%)	11 (45,8)
Patienten mit Ereignis Tod durch PD, nachdem ≥ PR erreicht wurde, n (%)	2 (8,33)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (45,83)
Mediane DOR in Monaten [95 % KI]	3,71 [2,10; NA]

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht Auswertbar; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response)

In der Studie STORM wurde eine ORR von 23,8 % festgestellt. Das heißt, dass 24 von 102 Patienten eine Partielle Response oder besser während der Behandlung mit Selinexor hatten. Darüber hinaus wurde eine DCR von 40,6 % erreicht, was belegt, dass bei nahezu der Hälfte aller Patienten das Fortschreiten der Krankheit um mindestens 12 Wochen verzögert werden konnte. Somit ermöglicht die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason zahlreichen austherapierten Patienten mit einer progredienten Erkrankung zu Studienbeginn eine Kontrolle oder Verbesserung ihrer Erkrankung.

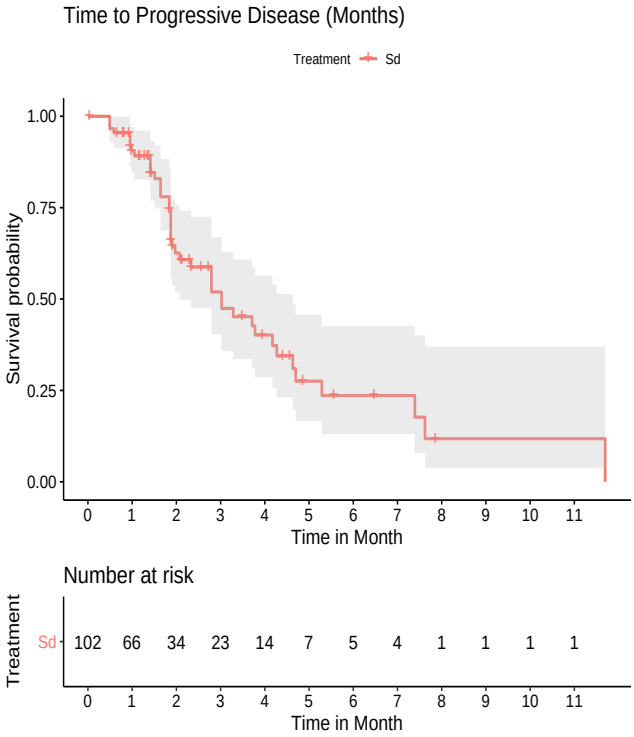

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zur TTP in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

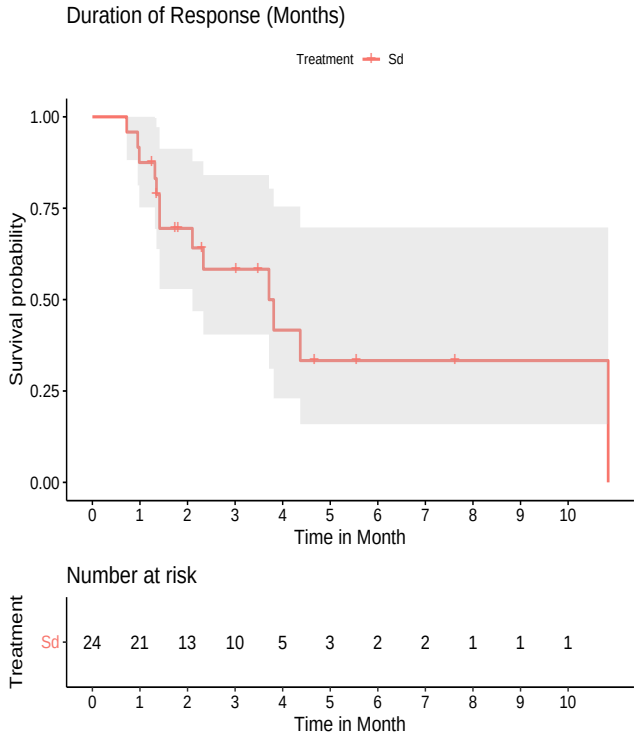

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zur DOR in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

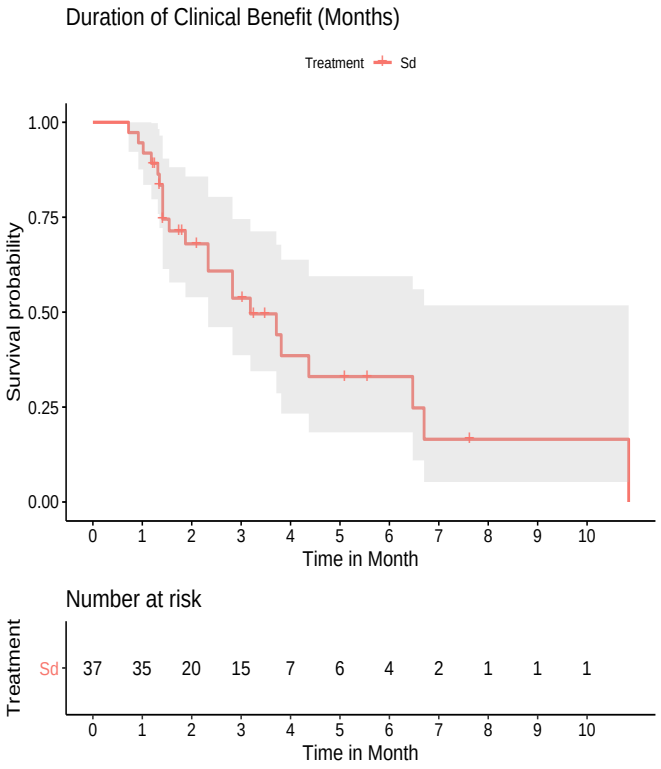

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zur DCB in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben sind die eingeschlossenen Studien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2.2 TTNT – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von TTNT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

STORM	Die TTNT ist definiert als der Zeitraum in Monaten vom Start der Studienbehandlung bis zum Start der nächsten Myelom-Therapie oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten ohne Ereignis wurden zum Datenschnitt zum Datum des Studienabbruchs oder der letzten Studienvisite zensiert.
	Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM werden für den Endpunkt TTNT folgende Auswertungen dargestellt:
	• Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Start einer neuen Myelom-Therapie oder Tod, n (%)
	  ○ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Start einer neuen Myelom-Therapie, n (%)
	  ○ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%),
	• Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
	• Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
	  ○ Mediane Dauer bis Start der nächsten Myelom-Therapie in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
	• KM-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie STORM als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie handelt. Auf eine weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird daher verzichtet.

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zur TTNT dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich bei der TTNT um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, der dem Zeitraum von der ersten Dosierung der Studienmedikation bis zum Start einer neuen Therapie oder bis zum Tod des Patienten entspricht. Die Entscheidung ob ein neue Myelom-Therapie gestartet wird oder die Feststellung des Todes eines Patienten erfolgt unabhängig vom Studiendesign.

Daher schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studien die Ergebnissicherheit der TTNT nicht ein und aus.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse zur TTNT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TTNT **Ereignis: Start der nächsten Myelom-Therapie oder Tod**	**STORM** **N = 102[a]**
Patienten mit Ereignis, n (%)	93 (91,2)
Patienten mit Ereignis Start der nächsten Myelom-Therapie, n (%)	63 (61,8)
Patienten mit Ereignis Tod, n (%)	30 (29,4)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (8,8 %)
Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI]	2,92 [2,43; 3,84]
Mediane Dauer bis Start der nächsten Myelom-Therapie [95 %-KI]	3,29 [2,56; 4,50]

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

KI: Konfidenzintervall; TTNT: Zeit bis zur nächsten Behandlung (time to next treatment)

In der STORM betrug die Zeit bis zur nächsten Therapie 2,92 Monate [95 %-KI: 2,43; 3,84].

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason kann die Erkrankung der Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor kontrolliert werden, bevor eine weitere nachfolgende Myelom-Therapie indiziert ist.

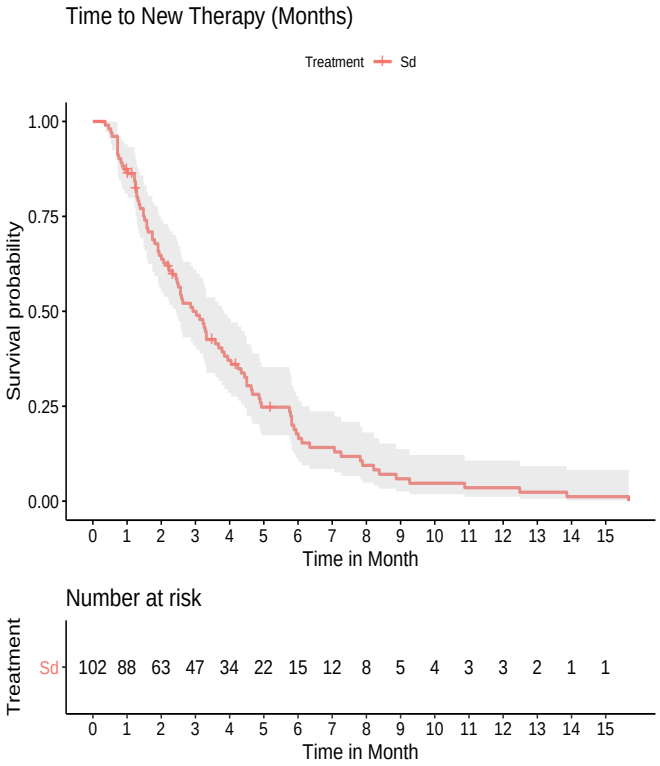

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zur TTNT in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben sind die eingeschlossenen Studien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3 Lebensqualität

4.3.2.3.3.1.3.1 FACT-MM – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Lebensqualität-Fragebogen FACT-MM – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STORM	Der FACT-MM kombiniert die allgemeine Version des FACT (FACT-G) mit einer Myelom-spezifischen Subskala (14 Items) [28]. Die Subskalen für den FACT-G sind Physisches Wohlbefinden (7 Items), Soziales/familiäres Wohlbefinden (7 Items), Emotionales Wohlbefinden (6 Items), und Funktionelles Wohlbefinden (7 Items). Jedes Item wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = „Überhaupt nicht“ bis 4 = „Sehr“). Aus den 5 Subskalen wird der FACT-MM-Gesamtscore berechnet, aus den 4 Subskalen des FACT-G der FACT-G-Gesamtscore. Aus den Subskalen physisches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und der Myelom-spezifischen Subskala wird der TOI berechnet [29]. Dieser Fragebogen wurde in der Studie STORM erhoben. Der Fragebogen wurde vor der ersten

Studie	Operationalisierung

	Dosis der Studienbehandlung, ab dem zweiten Zyklus jeweils an Tag 1 der Behandlungszyklen und zur Studienendvisite ausgefüllt (Abweichungen innerhalb der im statistischen Analyseplan vorgegebenen Zeitfenster waren möglich).
	Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des FACT-MM zum Datenschnitt vom 07.09.2019 für die Studie STORM jeweils für den FACT-MM-Gesamtscore, den TOI und für 4 der 5 einzelnen Subskalen wie folgt ausgewertet:
	• als Ereigniszeitanalysen für den Zeitraum bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen (Responseschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite) [30]:
	  ○ Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis, n (%); Ereignis: Verschlechterung auf der jeweiligen Skala um die im Folgenden angegebene Punktzahl oder Tod:
	  ▪ Subskala Physisches Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte,
	  ▪ Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte,
	  ▪ Subskala Emotionales Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 4 Punkte,
	  ▪ Subskala Funktionelles Wohlbefinden: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte,
	  ▪ Subskala Multiples Myelom: Verschlechterung um ≥ 9 Punkte,
	  ▪ TOI: Verschlechterung um ≥ 17 Punkte,
	  ▪ FACT-MM-Gesamtscore: Verschlechterung um ≥ 25 Punkte,
	  ○ Anzahl und Anteil Patienten mit vorhandenen Daten, n (%),
	  ○ Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
	  ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf,
	• kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala:
	  ○ Patienten zu jedem Erhebungszeitpunkt (beobachtete Fälle), n (%),
	  ○ Graphische Darstellung der Scores als Änderung im Vergleich zur Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt; Mittelwert [95 %-KI].

EoT: Behandlungsende (End of Treatment); FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; TOI: Trial Outcome Index	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie STORM als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie handelt. Auf eine weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird daher verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung des Gesamt Scores – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Gesamtscore												
Erhebungszeit-punkt (Tage)	**STORM N = 102[a]**											
	M[b]	**Aktueller Wert**						**Änderung zu Baseline**				
		n[c]	**% von N**	**% von M**	**MW (Punkte)**	**SD (Punkte)**		**n[d]**	**% von N**	**% von M**	**MW (Punkte)**	**SD (Punkte)**
0	102	92	90,2	90,2	107,40	24,40		0	0	0	-	-
29	88	68	66,67	77,27	104,57	26,87		64	62,75	72,73	-4,77	23,83
57	56	45	44,12	80,36	103,28	25,87		41	40,2	73,21	-6,73	21
85	39	28	27,45	71,79	100,25	28,70		25	24,51	64,1	-8,93	25,68
113	25	26	25, 49	104	107,89	27,06		24	23,53	96	-5,15	21,56
141	17	14	13,73	82,35	108,01	23,40		13	12,75	76,47	-2,06	20,23
169	11	10	9,8	90,91	99,60	24,19		9	8,82	81,82	-14,96	22,82
197	7	5	4,9	71,43	79,33	25,88		5	4,9	71,43	-36,92	26,34
225	5	2	1,96	40	109	46,67		2	1,96	40	2	14,14
253	2	3	2,94	150	111,06	35,70		3	2,94	150	-0,61	11,50
281	1	1	0,98	100	139	-		1	0,98	100	9	-
309	1	1	0,98	100	141	-		1	0,98	100	11	-
337	1	1	0,98	100	115	-		1	0,98	100	-15	-
365	1	1	0,98	100	148	-		1	0,98	100	18	-
393	1	1	0,98	100	137	-		1	0,98	100	7	-
421	1	1	0,98	100	138	-		1	0,98	100	8	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standard-abweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-60: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung des Trial Outcome Index – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Trial Outcome Index (TOI)											
Erhebungszeitpunkt (Tage)	STORM N = 102[a]										
	M[b]	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n[c]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n[d]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	102	92	90,2	90,2	67,73	19,54	0	0	0	-	-
29	88	68	66,67	77,27	65,38	20,87	64	62,75	72,73	-4,58	19,64
57	56	45	44,12	80,36	64,16	20,01	41	40,2	73,21	-6,93	18,33
85	39	28	27,45	71,79	63,67	23,15	25	24,51	64,1	-8,27	20,42
113	25	26	25,49	104	68,53	20,82	24	23,53	96	-4,43	17,14
141	17	14	13,73	82,35	67,93	18,74	13	12,75	76,47	-3,15	15,07
169	11	10	9,8	90,91	62,55	18,42	9	8,82	81,82	-12,87	18,44
197	7	5	4,9	71,43	43,8	21,23	5	4,9	71,43	-33,06	20,84
225	5	2	1,96	40	73	35,36	2	1,96	40	3,5	6,36
253	2	3	2,94	150	70,33	27,43	3	2,94	150	-4	5,29
281	1	1	0,98	100	93	-	1	0,98	100	3	-
309	1	1	0,98	100	93	-	1	0,98	100	3	-
337	1	1	0,98	100	67	-	1	0,98	100	-23	-
365	1	1	0,98	100	104	-	1	0,98	100	14	-
393	1	1	0,98	100	91	-	1	0,98	100	1	-
421	1	1	0,98	100	94	-	1	0,98	100	4	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TOI: Trial Outcome Index

Tabelle 4-61: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Physisches Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Skala Physisches Wohlbefinden											
Erhebungszeitpunkt (Tage)	STORM N = 102[a]										
	M[b]	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n[c]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n[d]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	102	92	90,2	90,2	18,74	5,84	0	0	0	-	-
29	88	68	66,67	77,27	15,87	6,68	64	62,75	72,73	-3,71	7,7
57	56	45	44,12	80,36	16,54	6,17	41	40,2	73,21	-2,94	6,36
85	39	28	27,45	71,79	16,58	6,12	25	24,51	64,1	-3,45	7,25
113	25	26	25,49	104	17,11	5,77	24	23,53	96	-2,67	6,46
141	17	14	13,73	82,35	17	5,79	13	12,75	76,47	-2,62	5,99
169	11	10	9,8	90,91	15,1	6,08	9	8,82	81,82	-7,56	7,40
197	7	5	4,9	71,43	9,6	4,72	5	4,9	71,43	-12,8	7,79
225	5	2	1,96	40	17	9,9	2	1,96	40	-1	1,41
253	2	3	2,94	150	17,67	3,21	3	2,94	150	-3,67	5,13
281	1	1	0,98	100	20	-	1	0,98	100	-4	-
309	1	1	0,98	100	25	-	1	0,98	100	1	-
337	1	1	0,98	100	21	-	1	0,98	100	-3	-
365	1	1	0,98	100	25	-	1	0,98	100	1	-
393	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-
421	1	1	0,98	100	26	-	1	0,98	100	2	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-62: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Soziales/familiäres Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Skala Soziales/familiäres Wohlbefinden											
Erhebungszeitpunkt (Tage)	STORM N = 102[a]										
	M[b]	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n[c]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n[d]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	102	92	90,2	90,2	23,52	4,06	0	0	0	-	-
29	88	67	65,69	76,14	22,63	4,59	63	61,76	71,59	-0,79	4,47
57	56	45	44,12	80,36	22,49	4,65	41	40,2	73,21	-0,61	4,37
85	39	28	27,45	71,79	21,24	5,38	25	24,51	64,1	-0,45	4,96
113	25	26	25,49	104	22,74	4,56	24	23,53	96	-0,72	3,71
141	17	14	13,73	82,35	23,65	4,24	13	12,75	76,47	0,17	3,41
169	11	10	9,8	90,91	21,65	3,15	9	8,82	81,82	-2,87	3,78
197	7	5	4,9	71,43	21,33	4,74	5	4,9	71,43	-3,87	4,72
225	5	2	1,96	40	21	4,24	2	1,96	40	-3,5	4,95
253	2	3	2,94	150	23,39	4,14	3	2,94	150	-0,94	4,32
281	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-
309	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-
337	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-
365	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-
393	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-
421	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	0	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-63: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Emotionales Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Skala Emotionales Wohlbefinden											
Erhebungszeit-punkt (Tage)	STORM N = 102[a]										
	M[b]	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n[c]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n[d]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	102	92	90,2	90,2	16,15	4,96	0	0	0	-	-
29	88	68	66,67	77,27	16,9	4,99	64	62,75	72,73	0,83	3,89
57	56	45	44,12	80,36	16,62	5,69	41	40,2	73,21	0,80	4,06
85	39	28	27,45	71,79	15,34	4,60	25	24,51	64,1	-0,22	4,67
113	25	26	25,49	104	16,62	4,7	24	23,53	96	0	3,78
141	17	14	13,73	82,35	16,43	4,18	13	12,75	76,47	0,92	5,27
169	11	10	9,8	90,91	15,4	4,99	9	8,82	81,82	0,78	4,24
197	7	5	4,9	71,43	14,2	4,97	5	4,9	71,43	0	8
225	5	2	1,96	40	15	7,07	2	1,96	40	2	2,83
253	2	3	2,94	150	17,33	6,43	3	2,94	150	4,33	3,79
281	1	1	0,98	100	22	-	1	0,98	100	6	-
309	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	8	-
337	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	8	-
365	1	1	0,98	100	20	-	1	0,98	100	4	-
393	1	1	0,98	100	22	-	1	0,98	100	6	-
421	1	1	0,98	100	20	-	1	0,98	100	4	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standard-abweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-64: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Skala Funktionelles Wohlbefinden – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Skala Funktionelles Wohlbefinden											
Erhebungszeitpunkt (Tage)	STORM N = 102[a]										
	M[b]	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n[c]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n[d]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	102	92	90,2	90,2	15,74	5,62	0	0	0	-	-
29	88	68	66,67	77,27	15,33	6,39	64	62,75	72,73	-1,23	5,75
57	56	45	44,12	80,36	13,94	5,99	41	40,2	73,21	-2,77	4,89
85	39	28	27,45	71,79	14,20	7,05	25	24,51	64,1	-2,53	6,15
113	25	26	25,49	104	16,12	6,23	24	23,53	96	-1,54	6,00
141	17	14	13,73	82,35	15,21	6,33	13	12,75	76,47	-1,23	5,99
169	11	10	9,8	90,91	13,75	6,21	9	8,82	81,82	-3,41	7,09
197	7	5	4,9	71,43	9,4	7,02	5	4,9	71,43	-9,24	6,60
225	5	2	1,96	40	19,5	7,78	2	1,96	40	3	0
253	2	3	2,94	150	16	11	3	2,94	150	-0,67	5,51
281	1	1	0,98	100	28	-	1	0,98	100	6	-
309	1	1	0,98	100	22	-	1	0,98	100	0	-
337	1	1	0,98	100	20	-	1	0,98	100	-2	-
365	1	1	0,98	100	28	-	1	0,98	100	6	-
393	1	1	0,98	100	24	-	1	0,98	100	2	-
421	1	1	0,98	100	26	-	1	0,98	100	4	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-65: Ergebnisse zum FACT-MM – deskriptive Auswertung Myelom-spezifische Subskala – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-MM Myelom-spezifische Subskala											
Erhebungszeit-punkt (Tage)	STORM N = 102[a]										
	M[b]	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n[c]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n[d]	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	102	92	90,2	90,2	33,25	10,31	0	0	0	-	-
29	88	68	66,67	77,27	34,19	10,71	64	62,75	72,73	0,36	9,70
57	56	45	44,12	80,36	33,68	10,66	41	40,2	73,21	-1,21	10,01
85	39	27	26,47	69,23	34,11	10,87	24	23,53	61,54	-1,84	11,9
113	25	26	25,49	104	35,30	12,25	24	23,53	96	-0,21	8,83
141	17	14	13,73	82,35	35,71	10,17	13	12,75	76,47	0,69	7,33
169	11	10	9,8	90,91	33,69	11,69	9	8,82	81,82	-1,91	8,44
197	7	5	4,9	71,43	24,8	11,17	5	4,9	71,43	-11,02	12,97
225	5	2	1,96	40	36,5	17,68	2	1,96	40	1,5	4,95
253	2	3	2,94	150	36,67	14,47	3	2,94	150	0,33	6,51
281	1	1	0,98	100	45	-	1	0,98	100	1	-
309	1	1	0,98	100	46	-	1	0,98	100	2	-
337	1	1	0,98	100	26	-	1	0,98	100	-18	-
365	1	1	0,98	100	51	-	1	0,98	100	7	-
393	1	1	0,98	100	43	-	1	0,98	100	-1	-
421	1	1	0,98	100	42	-	1	0,98	100	-2	-

Finaler Datenschnitt: 07.09.2019

Erläuterungen:

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

[b] Anzahl der in der Studie befindlichen Patienten zum Erhebungszeitpunkt

[c] Anzahl der Patienten mit einer Erhebung des FACT-MM Fragebogens zum Erhebungszeitpunkt

[d] Anzahl der Patienten mit einer Änderung zur Baseline

Tag 0 = Baseline

% von N: Rücklaufquote aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

% von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; MW: Mittelwert; SD: Standard-abweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-66: Ergebnisse zum FACT-MM – Zeitraum bis zur klinischen relevanten Verschlechterung – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt FACT-MM Score/Skala	**STORM Nª = 92**
FACT-MM-Gesamtscore	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 25 a oder Tod, n (%)	16 (17,4)
Zensierte Patienten, n (%)	76 (82,6)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	12,12 [NA; NA]
FACT-MM Trial Outcome Index (TOI)	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 17 Punkte oder Tod, n (%)	10 (10,9)
Zensierte Patienten, n (%)	82 (89,1)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	NA [NA; NA]
Subskala Physisches Wohlbefinden	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 4 Punkte oder Tod, n (%)	14 (15,2)
Zensierte Patienten, n (%)	78 (84,8)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	NA [NA; NA]
Subskala Soziales Wohlbefinden	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 4 Punkte oder Tod, n (%)	14 (15,2)
Zensierte Patienten, n (%)	78 (84,8)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	NA [NA; NA]
Subskala Emotionales Wohlbefinden	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 4 Punkte oder Tod, n (%)	29 (31,5)
Zensierte Patienten, n (%)	63 (68,5)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	4,6 [2,29; NA]
Subskala Funktionelles Wohlbefinden	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 4 Punkte oder Tod, n (%)	17 (18,5)
Zensierte Patienten, n (%)	75 (81,5)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	NA [NA; NA]

Endpunkt FACT-MM Score/Skala	STORM Nª = 92
Subskala Multiples Myelom	
Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 8 Punkte oder Tod, n (%)	17 (18,5)
Zensierte Patienten, n (%)	75 (81,5)
Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Wochen [95 %-KI]	NA [NA; NA]
ª Anzahl der Patienten aus den STORM Studienteilen 1 & 2 mit wenigstens einer Erhebung zum FACT-MM Fragebogen, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1). FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht Auswertbar; TOI: Trial Outcome Index	

Für die Auswertung des FACT-MM im Studienverlauf wurden die Patienten in die Analyse eingeschlossen, die den jeweiligen Studienzeitpunkt der FACT-MM-Erhebung erreicht hatten und zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen waren. Zu den jeweiligen Auswertungszeitpunkten gingen folgende Anzahlen an Patienten in die Analyse ein: 92 Patienten zu Tag 0, 88 Patienten zu Tag 29, 56 Patienten zu Tag 57, 39 Patienten zu Tag 85, 25 Patienten zu Tag 113, 17 Patienten zu Tag 141, 11 Patienten zu Tag 169, 7 Patienten zu Tag 197, 5 Patienten zu Tag 225 und 2 Patienten zu Tag 253. Zu Tag 281 und späteren Erhebungszeitpunkten war lediglich ein Patient in STORM eingeschlossen. Diese Patienten nahmen zum Großteil an der Erhebung des FACT-MM teil. Die Rücklaufquoten als Anzahl der Patienten an allen Patienten in der Analyse lagen bis Tag 197 konsistent über 70 %, der vom IQWiG definierten Schwelle für fehlende Daten [30]. Daher kann grundsätzlich von einer validen Datenlage für die Auswertung des FACT-MM ausgegangen werden.

Ein Großteil der Patienten (68,5 %) zeigte während der vorliegenden Beobachtungszeit keine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Lebensqualität anhand des FACT-MM. Für die Auswertung zur klinisch relevanten Verschlechterung im FACT-MM wurden Responseschwellen als 15 % der Skalenspannweite, wie es das IQWiG in seinem Methodenpapier 6.1 empfiehlt [30] bestimmt. Der Gesamtscore des FACT-MM wies so eine Schwelle von 25 Punkten auf. Bezogen auf den Gesamtscore erfuhren 16 Patienten (17,3 %) eine klinisch relevante Verschlechterung. Klinisch relevante Verschlechterungen auf den folgenden Subskalen traten wie folgt auf: Physisches Wohlbefinden: 14 Patienten (15,2 %); Soziales Wohlbefinden: 14 Patienten (15,2 %); Emotionales Wohlbefinden: 29 Patienten (31,5 %); Funktionelles Wohlbefinden: 17 (18,5 %); Multiples-Myelom-Subskala: 17 Patienten (18,5 %). In Bezug auf den Trial Outcome Index zeigen 10 Patienten (10,9 %) eine Verschlechterung unter der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason. Somit haben mehr als 80 % der Patienten auf allen Subskalen und dem Gesamtscore, ausgenommen der Subskala für das emotionale Wohlbefinden, keinerlei klinische relevante Verschlechterung erlebt.

Insgesamt zeigt sich, dass sich die Lebensqualität bei nur wenigen Patienten im Laufe der Studie STORM verschlechterte. Somit kann die Lebensqualität durch die Behandlung mit Selinexor trotz der stark fortgeschrittenen Erkrankung stabil gehalten werden.

In einer Sensitivitätsanalyse zum Zeitraum bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, bei der der Tod nicht als Ereignis gewertet wurde, wurden die Ergebnisse aus der Hauptanalyse weiter bekräftigt:

Die zusätzliche Auswertung des FACT-MM, bei der verstorbene Patienten zensiert wurden, ergab vergleichbare Ergebnisse. Bezogen auf den Gesamtscore erlebten lediglich 13,0 % der Patienten eine klinische relevante Verschlechterung in der Lebensqualität. Im Median trat eine solche Verschlechterung erst nach 12,1 Monaten ein. In Anbetracht des stark vortherapierten Patientenkollektivs in der Studie STORM zeigt dies, dass die meisten Patienten eine Stabilisierung ihrer Lebensqualität während der Behandlung mit Selinexor erfuhren. Die Gesamteinschätzung ändert sich daher nicht.

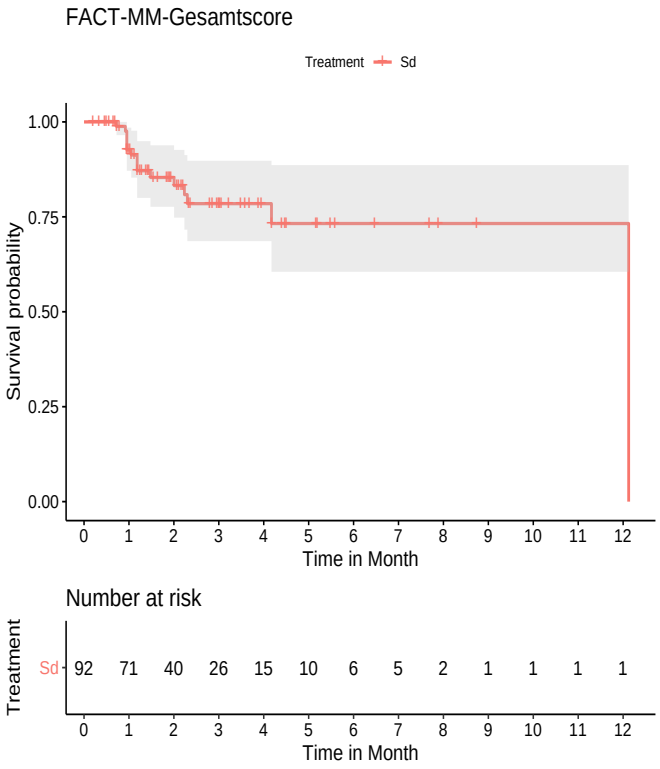

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zum FACT-MM Gesamtscore in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

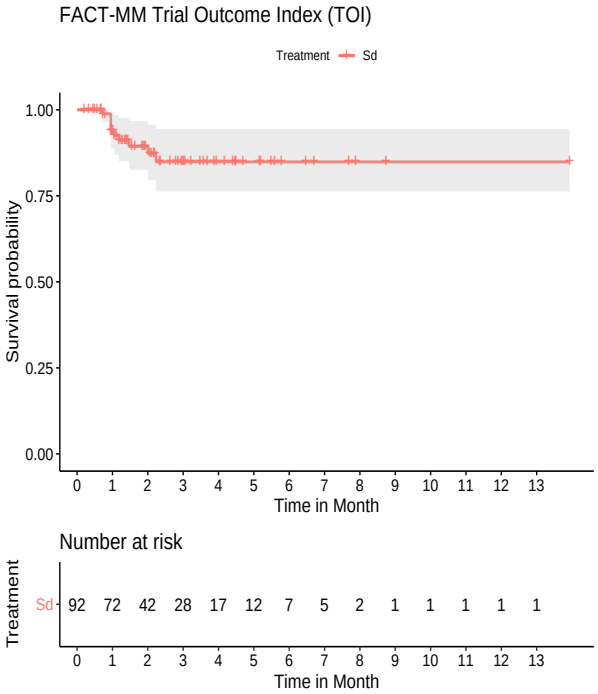

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zum FACT-MM Trial Outcome Index in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

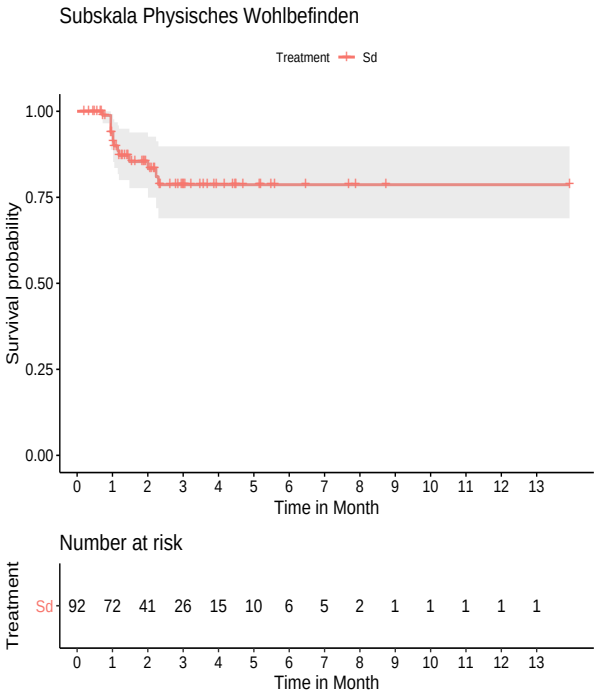

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Physisches Wohlbefinden in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

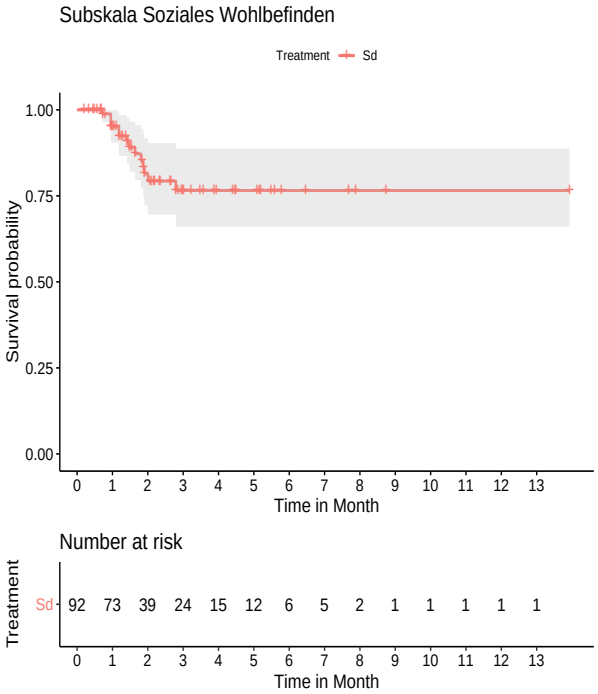

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Soziales Wohlbefinden in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

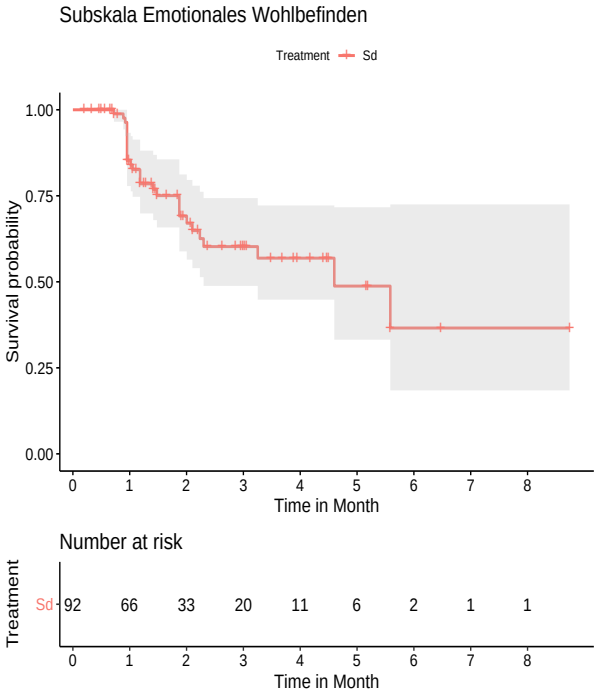

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Emotionales Wohlbefinden in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

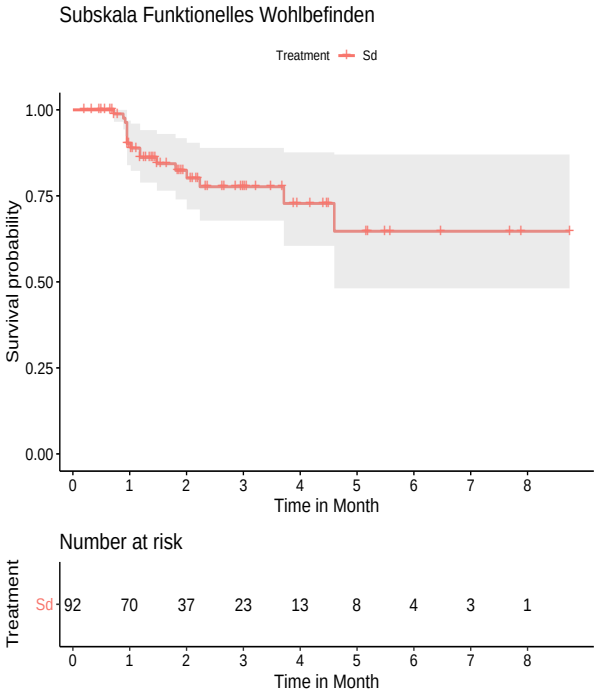

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Funktionelles Wohlbefinden in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

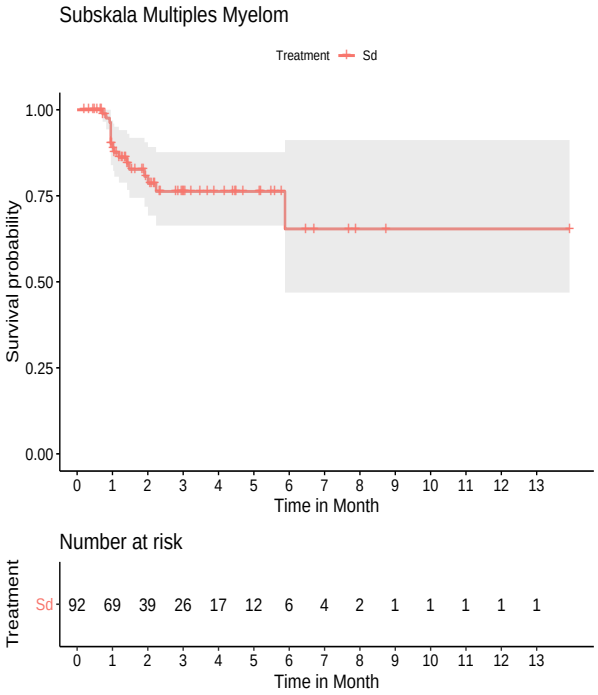

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zur FACT-MM Subskala Multiples Myelom in STORM
Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben sind die eingeschlossenen Studien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STORM	Die UE als Maß für die Sicherheit wurden im vorliegenden Dossier anhand der Safety-Population für die Studie STORM ausgewertet. Es wurde die folgende Population herangezogen: Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung, teilweise oder komplett, erhalten haben. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zur Behandlung gibt. Als UE wurden jegliche unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Erscheinungen gewertet (inklusive abnormale Laborwerte), Symptome oder Erkrankungen, die zeitlich mit der Studienbehandlung assoziiert waren – egal, ob sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang standen. Im vorliegenden Dossier wurden behandlungsbezogene UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) ausgewertet. Diese wurden definiert als UE, die während der Behandlungsperiode (Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zur letzten Dosis zuzüglich 30 Tage) entstanden, sich verschlechterten oder schwerwiegend wurden, oder jedes UE mit Startdatum nach der ersten Dosis der Studienbehandlung, das durch den Prüfer als behandlungsbezogen eingestuft wurde. Jedes UE, das zu Baseline existierte, sich aber nach der ersten Dosis der Studienbehandlung im Toxizitätsgrad verschlechterte und nachträglich als behandlungsbezogen eingestuft wurde, gilt als TEAE. Alle UE inklusive der schwerwiegenden UE (SUE) wurden gemäß MedDRA Version 20.1 als SOC und PT kodiert und dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Skala in der Version 4.0 bestimmt [32]. Folglich wurde ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 als schweres UE definiert. SUE sind definiert als UE, die, unabhängig vom Zusammenhang mit der Studiendosierung • zum Tode führten, • lebensbedrohlich waren (der Patient hat ein unmittelbares Todesrisiko beim Auftreten des Ereignisses), • eine stationäre Krankenhauseinweisung oder eine Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts notwendig machten, • eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit hervorriefen, oder • ein Geburtsdefekt eines Neugeborenen einer Patientin waren. Basierend auf dem Datenschnitt vom 07.09.2019 werden die UE in der Studie STORM als binäre Endpunkte (Anzahl und Anteil der Patienten, n (%)) ausgewertet und Folgendes berichtet: • Gesamtrate UE, • schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3), • Gesamtrate SUE, • Gesamtrate der Behandlungsabbrüche UE. Weiterhin wurden die UE zusätzlich zur Gesamtrate differenziert nach MedDRA SOC und PT ausgewertet und dargestellt. Eine Darstellung jeglicher UE, inklusive schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, nach SOC und PT erfolgt, wenn diese bei mindestens 10 Patienten für jegliche UE, 6 Patienten für schwere UE und 6 Patienten für SAE in der Studie STORM aufgetreten sind. Die Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE aufgegliedert nach SOC und PT erfolgt vollständig.

Studie	Operationalisierung
	Erkrankungsbezogene UE wurden den Vorgaben des G-BA entsprechend in einer weiteren Analyse zu den Gesamtraten der UE (UE, schwere UE und SUE) nicht berücksichtigt. In der Indikation des Multiplen Myeloms sind dies die folgenden UE nach PT, die auf eine Progression hinweisen: • Progression einer bösartigen Neubildung, • Knochenmetastasen, • Plasmazellleukämie, • Plasmazellmyelom, • Plasmazellmyelom Rezidiv, • Plasmazellmyelom refraktär, • Plasmazytom.
XPORT-MM-028	Die Operationalisierung des Endpunktes UE in der Studie XPORT-MM-028 ist mit den folgenden Ausnahmen identisch zu der Operationalisierung in der Studie STORM. Unterschiede in XPORT-MM-028 zur STORM sind: • Die Safety-Population umfasste Patienten, die in den Studienarm Sd-80 BIW randomisiert worden sind und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. • Der Schweregrad der UE wird anhand der CTCAE-Skala des (NCI) in der Version 5.0 bestimmt [33] • Eine Darstellung jeglicher UE, inklusive schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, nach SOC und PT erfolgt, wenn diese bei mindestens 2 Patienten für jegliche UE, 1 Patienten für schwere UE und 1 Patienten für SUE aufgetreten sind. • Es wird der Datenschnitt vom 06.01.2022 verwendet
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PI: Proteasominhibitor; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Behandlungsbezogenes UE (Treatment-emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien STORM und XPORT-MM-028 als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie bzw. eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Auf eine weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird daher verzichtet

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.1.4.1 UE – Gesamtraten

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu UE – Gesamtraten – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtraten UE [n (%)]	STORM N = 102[a]	XPORT-MM-028 N = 11
UE	102 (100,0)	11 (100,0)
Schwere UE	95 (93,1)	9 (81,8)
SUE	60 (58,8)	4 (36,4)
Behandlungsabbrüche wegen UE	29 (28,4)	2 (18,2)
UE ohne krankheitsbezogene UE	102 (100,0)	11 (100,0)
Schwere UE ohne krankheitsbezogene UE	95 (93,1)	9 (81,8)
SUE ohne krankheitsbezogene UE	60 (58,8)	4 (36,4)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019
Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022
[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).
SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1.4.2 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu UE – Jegliche UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) Ereignis: Jegliche UE nach SOC und PT		STORM N = 102[a]	XPORT-MM-028 N = 11
Jegliche UE – Gesamt		102 (100,0)	11 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gesamt	79 (77,5)	9 (81,8)
	Asthenie	14 (13,7)	-
	Ermüdung	62 (60,8)	7 (63,6)
	Fieber	20 (19,6)	0 (0,0)
	Ödem peripher	12 (11,8)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	Gesamt	22 (21,6)	-
	Sehen verschwommen	14 (13,7)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gesamt	51 (50,0)	-
	Husten	11 (10,8)	-
	Dyspnoe	20 (19,6)	-
	Epistaxis	11 (10,8)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gesamt	87 (85,3)	7 (63,6)
	Anämie	65 (63,7)	5 (45,5)
	Leukopenie	37 (36,3)	0 (0,0)

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) **Ereignis: Jegliche UE nach SOC und PT**		**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
	Lymphopenie	15 (14,7)	0 (0,0)
	Neutropenie	42 (41,2)	0 (0,0)
	Thrombozytopenie	78 (76,5)	2 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gesamt	94 (92,2)	8 (72,7)
	Übelkeit	71 (69,6)	5 (45,5)
	Diarrhö	51 (50,0)	0 (0,0)
	Erbrechen	39 (38,2)	0 (0,0)
	Obstipation	23 (22,6)	2 (18,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gesamt	21 (20,6)	-
Erkrankungen des Nervensystems	Gesamt	54 (52,9)	4 (36,4)
	Schwindelgefühl	20 (19,6)	-
	Dysgeusie	12 (11,8)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gesamt	22 (21,6)	-
Gefäßerkrankungen	gesamt	19 (18,6)	-
Herzerkrankungen	gesamt	14 (13,7)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gesamt	56 (54,9)	-
	Infektion der oberen Atemwege	14 (13,7)	-
	Pneumonie	11 (10,8)	-
Psychiatrische Erkrankungen	Gesamt	41 (40,2)	2 (18,2)
	Schlaflosigkeit	19 (18,6)	-
	Verwirrtheitszustand	16 (15,7)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gesamt	43 (42,2)	3 (27,3)
	Knochenschmerzen	-	2 (18,2)
	Rückenschmerzen	10 (9,8)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gesamt	84 (82,4)	6 (54,6)
	Appetit vermindert	57 (55,9)	4 (36,4)
	Hypokaliämie	18 (17,7)	-
	Hypokalzämie	10 (9,8)	-
	Hypomagnesiämie	11 (10,8)	-
	Hyponatriämie	42 (41,2)	-
	Hyperglykämie	12 (11,8)	-
Untersuchungen	Gesamt	60 (58,8)	3 (27,3)
	Gewicht erniedrigt	48 (47,1)	-

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) Ereignis: Jegliche UE nach SOC und PT		STORM N = 102[a]	XPORT-MM-028 N = 11
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gesamt	28 (27,5)	1 (9,1)
	Sturz	-	1 (9,1)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu UE –Schwere UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) Ereignis: Schwere UE nach SOC und PT		STORM N = 102[a]	XPORT-MM-028 N = 11
Schwere UE – Gesamt		95 (93,1)	9 (81,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesamt	26 (25,5)	2 (18,2)
	Asthenie	6 (5,9)	-
	Ermüdung	19 (18,6)	1 (9,1)
	Ödem peripher	-	1 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gesamt	11 (10,8)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gesamt	77 (75,5)	3 (27,3)
	Anämie	47 (46,1)	1 (9,1)
	Leukopenie	18 (17,7)	-
	Lymphopenie	11 (10,8)	-
	Neutropenie	26 (25,5)	1 (9,1)
	Thrombozytopenie	65 (63,7)	1 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gesamt	19 (18,6)	2 (18,2)
	Übelkeit	11 (10,8)	2 (18,2)
	Diarrhö	6 (5,9)	-
Erkrankungen des Nervensystems	Gesamt	9 (8,8)	1 (9,1)
	Erinnerungsvermögen eingeschränkt	-	1 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gesamt	6 (5,9)	1 (9,1)
	Akute Nierenschädigung	-	1 (9,1)
Herzerkrankungen	Gesamt	-	1 (9,1)
	Akuter Myokardinfarkt	-	1 (9,1)
	Gesamt	27 (26,5)	-

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) **Ereignis: Schwere UE nach SOC und PT**		**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	6 (5,9)	-
	Sepsis	7 (6,9)	-
Psychiatrische Erkrankungen	Gesamt	10 (9,8)	1 (9,1)
	Verwirrtheitszustand	6 (5,9)	-
	Orientierungsstörung	-	1 (9,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gesamt	8 (7,8)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesamt	44 (43,1)	-
	Hypokaliämie	6 (5,9)	-
	Hyponatriämie	24 (23,5)	-
	Hyperglykämie	6 (5,9)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gesamt	9 (8,8)	1 (9,1)
	Sturz	-	1 (9,1)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu UE –Schwerwiegende UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) **Ereignis: Schwerwiegende UE nach SOC und PT**		**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
Schwerwiegende UE – Gesamt		60 (58,8)	4 (36,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesamt	10 (10,8)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gesamt	10 (9,8)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gesamt	6 (5,9)	1 (9,1)
	Anämie	-	1 (9,1)
Erkrankungen des Nervensystems	Gesamt	6 (5,9)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gesamt	6 (5,9)	1 (9,1)
	akute Nierenschädigung	-	1 (9,1)

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) **Ereignis: Schwerwiegende UE nach SOC und PT**		**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
Herzerkrankungen	Gesamt	-	1 (9,1)
	Akuter Myokardinfarkt	-	1 (9,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	26 (25,5)	-
	Pneumonie	7 (6,9)	-
	Sepsis	6 (5,9)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesamt	13 (12,8)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gesamt	7 (6,9)	1 (9,1)
	Sturz	-	1 (9,1)

Datenschnitt STORM: 07.09.2019
Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022
[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu UE –Behandlungsabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) **Ereignis: Behandlungsabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT**		**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
Behandlungsabbrüche aufgrund UE – Gesamt		29 (28,4)	2 (18,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesamt	11 (10,8)	1 (9,1)
	Asthenie	2 (2,0)	
	Ermüdung	7 (6,9)	1 (9,1)
	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (2,0)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gesamt	6 (5,9)	-
	Atemstillstand	1 (1,0)	-
	Dyspnoe	2 (2,0)	-
	Lungenembolie	2 (2,0)	-
	Pleuraerguss	1 (1,0)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gesamt	-	2 (18,2)
	Anämie	-	2 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gesamt	5 (4,9)	1 (9,1)
	Diarrhö	1 (1,0)	-
	Erbrechen	1 (1,0)	-
	Übelkeit	5 (4,9)	1 (9,1)

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) **Ereignis: Behandlungsabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT**		**STORM** **N = 102[a]**	**XPORT-MM-028** **N = 11**
Erkrankungen des Nervensystems	Gesamt	2 (2,0)	-
	kognitive Störung	1 (1,0)	-
	Schwindelgefühl	1 (1,0)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gesamt	2 (2,0)	-
	Harnretention	1 (1,0)	-
	Nierenversagen	1 (1,0)	-
Herzerkrankungen	Gesamt	1 (1,0)	1 (9,1)
	Akuter Myokardinfarkt	-	1 (9,1)
	Herzerkrankung	1 (1,0)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	11 (10,8)	-
	Bakteriämie	1 (1,0)	-
	Bronchitis	1 (1,0)	-
	Grippe	1 (1,0)	-
	Lungeninfektion	1 (1,0)	-
	Pilzsepsis	1 (1,0)	-
	Pneumonie	4 (3,9)	-
	Sepsis	1 (1,0)	-
	Streptokokken-Bakteriämie	1 (1,0)	-
Psychiatrische Erkrankungen	Gesamt	4 (3,9)	-
	Gemütszustand verändert	2 (2,0)	-
	Halluzination	1 (1,0)	-
	Verwirrtheitszustand	2 (2,0)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gesamt	-	1 (9,1)
	Hyperkreatinämie	-	1 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesamt	4 (3,9)	1 (9,1)
	Appetit vermindert	4 (3,9)	1 (9,1)
Untersuchungen	Gesamt	3 (2,9)	-
	Gewicht erniedrigt	3 (2,9)	-

Datenschnitt STORM: 07.09.2019

Datenschnitt XPORT-MM-028: 06.01.2022

[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch 4.3.2.3.2.1.1).

PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurde für das vorliegende Dossier das Auftreten von UE ausgewertet.

In der Studie STORM traten bei allen 102 Patienten UE auf, 93,1 % der Patienten (95 von 102 Patienten) waren von schweren UE betroffen und 58,8 % der Patienten (60 von 102 Patienten) litten während des Studienzeitraums unter SUE. 29 Patienten (28,4 %) haben die Studienbehandlung auf Grund von UE abgebrochen. 100 % der Patienten in der Studie XPORT-MM-028 (11 von 11 Patienten) litten unter UE jeglichen Schweregrades, 81,8 % (9 von 11 Patienten) unter schweren UE und 36,4 % (4 von 11 Patienten) unter SUE. Die Studienbehandlung haben in dieser kleineren Studie 2 Patienten (18,2 %) auf Grund von UE abgebrochen.

Zu den spezifischen Nebenwirkungen, unter denen die meisten Patienten in der Studie STORM litten, gehörten mit 92,2 % gastrointestinale Ereignisse (94 Patienten) wie Übelkeit (69,6 %) und Diarrhö (50,0 %), mit 85,3 % hämatologische Nebenwirkungen (87 Patienten) wie Thrombozytopenien (76,5 %) und Anämien (63,7 %), mit 82,4 % Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (84 Patienten) wie verminderter Appetit (55,9 %). Außerdem litten 60,8 % (62 Patienten) unter Ermüdung. 77 der insgesamt 102 Patienten (75,5 %) erlitten schwere UE hämatologischer Art. Hierbei war das häufigste schwere hämatologische UE eine Thrombozytopenie, die bei 65 Patienten (63,7 %) auftrat, gefolgt von Anämien, die wiederum 47 Patienten (46,1 %) erlitten. Die häufigsten schwerwiegenden UE waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,5 %): 7 Patienten (6,9 %) erlitten eine Pneumonie und 6 Patienten (5,9 %) eine Sepsis. Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Studie XPORT-MM-028: Hier traten ebenfalls hämatologische Ereignisse mit 63,6 %, gastrointestinale Ereignisse mit 72,7 % und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit 54,6 % am häufigsten auf. Gleichwohl litten auch in dieser Studie 63,6 % der Patienten an Ermüdung.

Das insgesamt häufigste unter der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason aufgetretene UE war eine Thrombozytopenie (76,5 % in der Studie STORM). Das Auftreten dieser hämatologischen Ereignisse wurde von den Prüfärzten im Allgemeinen der Behandlung mit Selinexor zugeschrieben [18]. Dennoch ist es erwähnenswert, dass bereits zu Studienbeginn 27,5 % der Patienten unter einer Thrombozytopenie litten, sodass ein wesentlicher Anteil dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation bereits mit sehr niedrigen Thrombozyten-Werten in die Studie eingetreten ist. Generell resultiert eine Thrombozytopenie aus der Inhibierung der Thrombopoetin-Signalwege, ist reversibel und kann durch Selinexor-Dosisreduktionen und/oder die Gabe von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten in der Regel gut behandelt werden [37, 51].

In der Studie STORM litten 60,8 % der Patienten unter einer Ermüdung. Auch dieses UE ist vermutlich eine Verstärkung der Ermüdung, die bereits zu Studienbeginn bei 39,2 % der Patienten als Komorbidität festgestellt wurde. Die ebenfalls bei mehr als 90 % der Patienten aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse und der bei 47,1 % festgestellte Gewichtsverlust legen einen Zusammenhang dieser UE nahe. Folglich wird in den Konsensus-Empfehlungen für das klinische Management von Patienten, die mit Selinexor behandelt werden, empfohlen, die gastrointestinalen Ereignisse zu behandeln, um dadurch auch die Ermüdung zu verringern [13].

Eine Patientin ist in der Studie XPORT-MM-028 im Zusammenhang mit erhöhten Kreatinin-Werten verstorben. Dieser Todesfall wurde sowohl als jegliches UE, als SUE als auch als UE, das zu einem Therapieabbruch geführt hat, gewertet. Dieser Todesfall ist als Einzelfall zu werten, weil Nierenschädigungen kein Ausschluss für Behandlung mit Selinexor sind [1] und die Patientin daher bereits bei Studieneintritt unter einem Nierenschaden gelitten haben konnte. Einer konkreten SOC oder einem PT wurde dieser Todesfall zudem nicht zugeordnet.

Insgesamt zeigt sich in der STORM und XPORT-MM-028, dass im gesamten Studienzeitraum UE zwar häufig waren, diese mit Blick auf vorangegangene Studien mit dem Wirkstoff Selinexor aber im Allgemeinen erwartbar waren [52]: Die beschriebenen UE sind repräsentativ für eine ältere, stark vortherapierte Patientenpopulation mit einem weit fortgeschrittenen Multiplen Myelom. Die häufig aufgetretenen Zytopenien und eine durch Ermüdung, Appetitverlust und Asthenie eingeschränkte körperliche Verfassung sind weitreichend bekannte Nebenwirkungen der Patienten, die bereits kumulierte Toxizitäten aus ihren vielfachen Vortherapien mit Wirkstoffen wie z. B. dem IMiD Pomalidomid oder auch Stammzelltransplantation erfahren haben. Diese Nebenwirkungen waren durch eine frühe Diagnose, entsprechende Begleitbehandlungen und Selinexor-Dosisanpassungen in den Griff zu bekommen, sodass trotz der generell schwachen gesundheitlichen Verfassung der Patienten lediglich 28,4 % der Patienten in der Studie STORM (18,2 % in der Studie XPORT-MM-028) die Behandlung auf Grund von UE abgebrochen haben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben sind die eingeschlossenen Studien vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in den im vorliegenden Dossier eingeschlossen Studien werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

STORM

- Studienbericht: [18]
- Publikationen: [8, 20, 37-39]
- Studienregistereinträge: [40-42]

XPORT-MM-028[17]

- Studienregistereinträge: [43-45]

MAMMOTH

- Publikationen: [7, 20]

FHAD

- Publikation: [8]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Selinexor wurde am 26. März 2021 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem Multiplen Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, zugelassen [1].

[17] Zur Studie XPORT-MM-028 liegt bisher kein angefertigter Studienbericht vor.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens werden neben der einarmigen Zulassungsstudie STORM und der Studie XPORT-MM-028 historische Vergleiche von Selinexor gegenüber der patientenindividuellen Therapie herangezogen. Diese vorgelegten Studien und der historische Vergleich werden nach der VerfO des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. Diese Studien stellen die „best verfügbare Evidenz“ nach § 5 Absatz 3 AM-NutzenV für Selinexor dar.

Die Studien STORM und XPORT-MM-028 wurden in Studienzentren in Deutschland, den USA, Frankreich, Belgien, Griechenland, Israel und Österreich durchgeführt. Diese Länder haben einen mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard wodurch eine Übertragbarkeit auf den Deutschen Versorgungkontext gewährleistet ist.

Für die vorliegenden Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. So wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts wird durch das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studien nicht herabgesetzt.

Daher wird trotz des einarmigen Studiendesigns die Aussagekraft der Nachweise im vorliegenden Dossier mit „Anhaltspunkt“ bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse der STORM und der XPROT-MM-028 sowie den historischen Vergleichen mit Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor auf Endpunktebene

Endpunkt	**STORM N = 102[a]**	**XPORT-MM-028 N = 11**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Medianes OS in Monaten [95 %-KI])	7,56 [6,14; 10,45]	11,43 [5,26; NA]	beträchtlicher Zusatznutzen
OS, historischer Vergleich mit MAMMOTH (HR [95 %-KI], p-Wert)	0,55 [0,36; 0,86]; 0,009		
OS, historischer Vergleich mit FHAD (HR [95 %-KI], p-Wert)	0,40 [0,21; 0,76]; 0,0046		
Morbidität			
Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	2,79 [1,97; 4,17]	-	nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI]	2,92 [2,43; 3,84]	-	
Lebensqualität			
FACT-MM-Gesamtscore: Responder n (%); mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI]	16 (17,3); 12,12 [NA; NA]	-	nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Sicherheit			
UE (n (%))	102 (100,0)	11 (100,0)	Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt
Schwere UE (n (%))	95 (93,1)	9 (81,8)	
SUE (n (%))	60 (58,8)	4 (36,4)	
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE (n (%))	29 (28,4)	2 (18,2)	

Endpunkt	STORM N = 102[a]	XPORT-MM-028 N = 11	Ausmaß des Zusatznutzens
[a] Die hier dargestellten 102 Patienten entsprechen allen Patienten aus den Teilen 1 & 2 der Studie STORM, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entsprechen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1). FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Multiple Myeloma; FHAD: Flat Iron Health Analytics; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes UE; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

Das mediane OS in den Studien STORM und XPORT-MM-028 beträgt 7,56 Monate bzw. 11,43 Monate. Selinexor in Kombination mit Dexamethason kann im historischen Vergleich gegenüber der patientenindividuellen Therapie das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant um 45 % bis 60 % senken (Vergleich mit MAMMOTH: HR [95 %-KI (KI: Konfidenzintervall)]: 0,55 [0,36; 0,86]; p = 0,009; Vergleich mit FHAD: HR [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,76]; p = 0,0046).

Zur Einordung des Therapieeffekts von Selinexor in Kombination mit Dexamethason in Bezug auf das mediane Überleben wurden noch weitere Veröffentlichungen durchsucht. Da es sich bei den stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor um ein seltenes Patientenkollektiv handelt, werden auch Veröffentlichungen berücksichtigt, die sich auf frühere Therapielinien beziehen. Bei Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien, einschließlich 1 PI und 1 IMiD lag das mediane OS bei 6,5 Monaten [3]. Bei Patienten mit vierfach- oder fünffach refraktärem Multiplem Myelom lag es bei 6,2 Monaten [4] bzw. 5,97 Monaten [5]. Das mediane OS bei Patienten mit fünffach-refraktärem Multiplem Myelom und bei Patienten, die refraktär auf 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK waren, betrug jeweils 5,6 Monate [6, 7]. Nach Refraktärität auf 3 oder 4 Wirkstoffe (inklusive 1 PI und 1 IMiD), betrug das mediane OS bei Patienten je nach Datenquelle 3,1 bis 5,1 Monate [8, 9]. Insgesamt ist daher für ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv, das refraktär auf verschiedene Wirkstoffe ist, unabhängig von der Therapie mit einem medianen OS von 3,1 bis 6,5 Monaten zu rechnen.

Das mediane OS durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason liegt mit 7,56 und 11,43 Monaten in den Studien STORM beziehungsweise XPORT-MM-028 höher. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Studie MARCH, bei der das mediane OS in einer ähnlichen Patientenpopulation bei der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason 11,9 Monate beträgt [10].

Fazit zur Mortalität

Im Vergleich zur Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie zeigten Patienten durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason ein geringeres Mortalitätsrisiko. Die Effekte zeigen eine große und klinisch bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und rechtfertigen insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Durch den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Selinexor in Kombination mit Dexamethason, wird für die Endpunktkategorie Mortalität im Vergleich zur zVT ein beträchtlicher Zusatznutzen für Selinexor beansprucht.

Morbidität

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason führte in der Studie STORM zu einem PFS von 2,79 Monaten. Für die als austherapiert geltenden Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor bedeutet dies, dass das Fortschreiten der Erkrankung im Median um nahezu 3 Monate verzögert wurde. Dies spiegelt sich auch in der ORR wider: Insgesamt sprachen 23,8 % der Patienten auf die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason an. Bei 41 Patienten (40,6 %) konnte die Erkrankung für mindestens 12 Wochen unter Kontrolle gebracht werden. In der Folge dauerte es im Median mehr als 3 Monate (3,29) bis eine erneute Myelom-Therapie gestartet wurde.

Fazit zur Morbidität

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason konnte bei der schwer erkrankten Patientenpopulation des Anwendungsgebietes ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen mit der Folge eines langen PFS erreicht werden. Da allerdings keine vergleichenden Daten zur Morbidität vorliegen, wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Selinexor beansprucht.

Lebensqualität

Anhand des Fragebogens FACT-MM konnte in der Studie STORM festgestellt werden, dass ein Großteil (68,5 %) der schwer erkrankten Patienten keine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Lebensqualität unter Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason erfuhren. Bezogen auf den FACT-MM-Gesamtscore trat eine klinisch relevante Verschlechterung im Median erst nach 12,12 Monaten ein.

Fazit zur Lebensqualität

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason konnte bei der schwer erkrankten Patientenpopulation des Anwendungsgebietes eine langfristige Stabilisierung der Lebensqualität erreicht werden. Da allerdings keine vergleichenden Daten zur Lebensqualität vorliegen, wird für die Endpunktkategorie Lebensqualität ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Selinexor beansprucht.

Sicherheit

Alle Patienten in den Studien STORM und XPORT-MM-028 hatten im Studienverlauf ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse. Dabei traten bei 92,2 % der Patienten in der Studie STORM (72,2 % in XPORT-MM-028) gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit auf. Ebenso erlebten die meisten Patienten ein hämatologisches Ereignis (STORM: 85,3 %; XPORT-MM-028: 63,6 %). Schwere UE erlebten in der STORM 93,1 % der Patienten und in XPORT-MM-028 81,8 %. Zu den häufigsten schweren UE gehörten ebenfalls hämatologische Erkrankungen (STORM: 75,5 %; XPORT-MM-028: 27,3 %). Die häufigsten SUE waren Pneumonien (6,9 %) und Sepsis (5,9 %). Trotz der häufig auftretenden UE brachen lediglich 28,4 % der Patienten der STORM beziehungsweise 18,2 % der XPORT-MM-028 die Behandlung aufgrund von UE ab.

Fazit zur Sicherheit

Bei der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason bestehen bei Berücksichtigung aller Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gemäß Fachinformation keine relevanten Sicherheitsbedenken. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason nicht auf und die meisten UE ließen sich bei früher Diagnose mittels Begleitmedikation und Dosisreduktionen bei gleichbleibender Wirksamkeit in der Regel gut handhaben. Die schweren UE und SUE, die im Rahmen der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason auftraten, können unter anderem auch mit der medizinischen Verfassung der stark erkrankten und austherapierten Patienten erklärt werden. Weitere schwerwiegende Selinexor-bedingte Komplikationen sind bisher nicht bekannt. Da allerdings keine vergleichenden Daten zur Sicherheit vorliegen, ist für die Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason umfasst Patienten, die in den ersten 4 Linien ihrer Myelom-Therapie zumeist eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe erhalten haben. Diese Patienten befinden sich im späten Krankheitsstadium des Multiplen Myeloms mit schwerwiegenden Symptomen und eingeschränkter Lebensqualität. Bei den Patienten mit 4 oder mehr vorangegangenen Therapien handelt es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichsten Therapieregimen und Wirkstoffkombinationen in ihren Vortherapien.

Auf Grund von auftretender Refraktärität verlieren diese Wirkstoffe schon früh im Krankheits- und Therapieverlauf ihre Potenz und die Wirksamkeit eines wiederholten Einsatzes in späteren Therapielinien ist nicht gesichert, sodass nur noch sehr limitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen [11]. Folglich liegt hier ein hoher therapeutischer Bedarf nach Therapiealternativen mit neuartigen Wirkstoffklassen vor, die für die Patienten nach Ausschöpfung der verfügbaren Optionen eine effektive Behandlung bedeuten können [12-14].

Selinexor, mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus, stellt für solch stark vortherapierten Patienten eine wirksame und dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten dar [12]. Im vorliegenden Dossier wird die Wirksamkeit insbesondere durch die Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie, als auch anhand des in dieser Indikation langfristigen Ansprechens und der langfristigen Stabilisierung der Lebensqualität beschrieben. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Die Sicherheit ist nicht abschließend bewertbar, durch die Zulassung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis aber als uneingeschränkt positiv zu bewerten. Entsprechend wird die Kombination aus Selinexor und Dexamethason inzwischen zur Behandlung dieser Patienten von den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und auch in der deutschen S3-Leitlinie des Leinlinienprogramms Onkologie empfohlen [15, 16].

Der Zusatznutzen von Selinexor wird durch die aussagekräftigen historischen Vergleiche im OS zugunsten von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der patienten-individuellen Therapie beansprucht. Einschränkend liegen aber nur für den Endpunkt OS vergleichende Daten vor, sodass der Therapieeffekt in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit nicht abschließend eingeordnet werden kann. Aus diesem Grund besteht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Selinexor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem Multiplen Myelom, die zuvor mindestens 4 vorausgegangene Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist	nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immuno-modulatory Drug); PI: Proteasominhibitor	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden entsprechend Abschnitt 4.3.2.1 keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

Die Vorlage von historischen Vergleichen ist in Abschnitt 4.2.5.6 und Abschnitt 4.5.2 begründet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selinexor werden neben der zulassungsrelevanten Studie STORM und der Studie XPORT-MM-028 auch historische Vergleiche von Selinexor gegenüber einer patientenindividuelle Therapie herangezogen. Diese historischen Vergleiche werden für das OS herangezogen und basieren auf Patientendaten der FHAD sowie auf der Publikation von Cornell et al. 2021 [20] zur Studie MAMMOTH. Somit werden zur Bewertung von Selinexor alle Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt, die für die Bestimmung des Zusatznutzens geeignet sind.

Durch das Heranziehen dieser Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet und den historischen Vergleich wird gewährleistet, dass die „best verfügbare Evidenz“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV dargestellt wird. Daher können trotz fehlender vergleichender Studien valide Schlussfolgerungen mit einer ausreichend hohen Aussagekraft zum Zusatznutzen von Selinexor getroffen werden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen alle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report - Nexpovio - International non-proprietary name: selinexor - Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000. [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Jullien M, Trudel S, Tessoulin B, Mahé B, Dubruille V, Blin N, et al. (2019): Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. Ann Hematol; 98(6):1435-40.
4. Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, et al. (2020): DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. Ann Hematol; 99(5):1041-8.
5. Gill SK, Unawane R, Wang S, Aleman A, Serna M, Perez-Manon F, et al. (2021): Inferior Outcomes of Patients with Quad and Penta-Refractory Multiple Myeloma (MM) Compared to Those of Patients Who Have Been Quad and Penta Exposed. Blood; 138(Supplement 1):4742-.
6. Gandhi UH, Lakshman A, Gahvari Z, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, et al. (2018): Natural History of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody-Based Treatment. Blood; 132(Supplement 1):3233-.
7. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. (2019): Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia; 33(9):2266-75.
8. Richardson PG, Jagannath S, Chari A, Vogl DT, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. (2021): Overall survival with oral selinexor plus low-dose dexamethasone versus real-world therapy in triple-class-refractory multiple myeloma. eJHaem; 2(1):48-55.
9. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. (2016): Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. Oncologist; 21(11):1355-61.
10. Qiu L, Xia Z, Fu C, Chen W, Chang C, Fang B, et al. (2022): Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma

previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study. BMC Medicine; 20(1):108.

11. 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.
12. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, Unger TJ, Chari A, Vogl D, et al. (2018): Clinical Implications of Targeting XPO1-mediated Nuclear Export in Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia; 18(5):335-45.
13. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, Gleason C, Nooka AK, Costa LJ, et al. (2020): Consensus Recommendations for the Clinical Management of Patients With Multiple Myeloma Treated With Selinexor. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia; 20(6):351-7.
14. Tai YT, Landesman Y, Acharya C, Calle Y, Zhong MY, Cea M, et al. (2014): CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. Leukemia; 28(1):155-65.
15. 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.
16. 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.
17. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-286; Selinexor - VERTRAULICH.
18. Karyopharm Therapeutics Inc (2019): Clinical Study Report KCP-330-012; A Phase 2B, Open-label, Single-arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the Anti-CD38 mAb Daratumumab - VERTRAULICH.
19. Karyopharm Therapeutics Inc (2020): CLINICAL STUDY PROTOCOL XPORT-MM-028 Version 3.0; A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma - VERTRAULICH.
20. Cornell R, Hari P, Tang S, Biran N, Callander N, Chari A, et al. (2021): Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. American Journal of Hematology; 96(1):E5-E8.
21. Saad ED, Buyse M (2012): Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure? Journal of Clinical Oncology; 30(15):1750-4.

22. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. (2016): International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology; 17(8):e328-e46.
23. 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.
24. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms. [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7557/2021-05-20_AM-RL-VI_Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason_Multiples-Myelom_TrG.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko) [Zugriff: 26.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4156/2017-01-19_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-253_TrG.pdf.
26. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. (2011): Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood; 117(18):4691-5.
27. Weiss M, Jacobus S, Wagner LI, Cella D, Katz MS, Rajkumar V, et al. (2011): Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma (FACT-MM) scale and validation in the Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1A05. Blood; 118(21):4184.
28. Breeze J, Mehta J, Tremblay G, Shacham S, Shah J, Li L, et al. (2020): PCN324 - Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy-multiple myeloma (FACT-MM): two approaches - Abstract only. Value in Health; 23:S81.
29. FACIT-Group (2021): FACT-MM Scoring Guideline V4. Stand: 05.11.2021 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/fact-mm-scoring-downloads.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.
31. Wagner LI, Robinson Jr D, Weiss M, Katz M, Greipp P, Fonseca R, et al. (2012): Content development for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction. Journal of pain and symptom management; 43(6):1094-104.
32. National Cancer Institute (NCI) (2010): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). [Zugriff: 06.12.2021]. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

33. National Cancer Institute (NCI) (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. [Zugriff: 29.03.2022]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. [Zugriff: 14.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib. [Zugriff: 14.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2672/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_BAnz.pdf.
36. Chari A, Florendo E, Mancia IS, Cho H, Madduri D, Parekh S, et al. (2021): Optimal Supportive Care With Selinexor Improves Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia; 21(12):e975-e84.
37. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. (2019): Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine; 381(8):727-38.
38. Tremblay G, Daniele P, Breeze J, Li L, Shah J, Shacham S, et al. (2021): Quality of life analyses in patients with multiple myeloma: results from the Selinexor (KPT-330) Treatment of Refractory Myeloma (STORM) phase 2b study. BMC Cancer; 21(1):1-10.
39. Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, Huff CA, Jagannath S, Bhutani D, et al. (2018): Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology; 36(9):859-66.
40. Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and an Anti-CD38 Monoclonal Antibody (mAb) Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment With Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and an the Anti-CD38 mAb Daratumumab - ClinicalTrials.gov (NCT02336815). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02336815
41. Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - EU-CTR (2016-003094-18). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18

42. Karyopharm Therapeutics Inc (2016): NCT02336815 KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - STORM - WHO ICTRP (EUCTR2016-003094-18-DE). Stand des Eintrags: 10.12.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE
43. Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients With Triple-class Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04414475). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04414475
44. Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR (2020-000821-22). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000821-22
45. Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients With Triple-class Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04414475). Stand des Eintrags: 19.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414475
46. Antengene Corporation (2019): ATG-010-MM-001 - An Open-Label, Single-Arm Study of ATG-010 Plus Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Refractory to Prior Treatment With Immunomodulatory Agents and Proteasome Inhibitor - ClinicalTrials.gov (NCT03944057). Stand des Eintrags: 24.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03944057
47. Antengene Corporation (2019): ATG-010-MM-001 - An Open-Label, Single-Arm Study of ATG-010 Plus Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Refractory to Prior Treatment With Immunomodulatory Agents and Proteasome Inhibitor - WHO ICTRP (NCT03944057). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944057
48. ONO PHARMACEUTICAL CO. L (2018): ONO-7705 Phase I study (ONO-7705-01) [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=JapicCTI-184037
49. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10-Jahresprävalenz bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
50. Chin M, Sive JI, Allen C, Roddie C, Chavda SJ, Smith D, et al. (2017): Prevalence and timing of TP53 mutations in del(17p) myeloma and effect on survival. Blood cancer journal; 7(9):1-4.

51. Machlus KR, Wu SK, Vijey P, Soussou TS, Liu Z-J, Shacham E, et al. (2017): Selinexor-induced thrombocytopenia results from inhibition of thrombopoietin signaling in early megakaryopoiesis. Blood; 130(9):1132-43.
52. Chen C, Siegel D, Gutierrez M, Jacoby M, Hofmeister CC, Gabrail N, et al. (2018): Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. Blood; 131(8):855-63.
53. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
54. Cockcroft DW, Gault MH (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron; 16(1):31-41.
55. Karyopharm Therapeutics Inc (2017): Clinical Study Protocol KCP-330-012 Version 6.0; A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - VERTRAULICH.
56. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Datum der Suche	22.07.2022
Zeitsegment	1946 to July 21, 2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [53]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selinexor*.mp.	367
2	xpovio*.mp.	8
3	KPT-330*.mp.	93
4	KPT 330.mp.	93
5	KPT330.mp.	3
6	Nexpovio*.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6[23]	384
8	multiple myeloma.mp.	57728
9	exp Multiple Myeloma/	45921
10	exp plasmacytoma/	8804
11	(multiple* adj1 myelom*).mp.	57893
12	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2387
13	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	234
14	plasm##ytom*.mp.	11872
15	(RRMM or RR-MM).mp.	591
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 15	65129
17	randomized controlled trial.pt.	575251
18	randomized.mp.	973974
19	placebo.mp.	238321
20	17 or 18 or 19	1041754
21	7 and 16 and 20	11

[23] Eine Suche erweitert um die Wortvarianten des Wirkstoffs Selinexor ATG-010 oder ONO 705 führte zu keinen weiteren Ergebnissen.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.07.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 July 21	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [53]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	selinexor*.mp.	1331
2	xpovio*.mp.	35
3	KPT-330*.mp.	376
4	KPT330.mp.	22
5	Nexpovio*.mp.	2
6	KPT 330.mp.	376
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6[24]	1392
8	multiple myeloma.mp.	98252
9	exp Multiple Myeloma/	89621
10	exp Plasmacytoma/	12838
11	((Kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	111
12	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1487
13	plasm##ytom*.mp.	15654
14	(RRMM or RR-MM).mp.	2906
15	(multiple* adj1 myelom*).mp.	98426
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	108414
17	random*.tw.	1812197
18	placebo*.mp.	498038
19	double-blind*.tw.	232001
20	17 or 18 or 19	2081116
21	7 and 16 and 20	62

[24] Eine Suche erweitert um die Wortvarianten des Wirkstoffs Selinexor ATG-010 oder ONO 705 führte zu keinen weiteren Ergebnissen.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	22.07.2022	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Nur klinische Studien (*Trials*) in #16	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(selinexor*) (Word variations have been searched)	136
2	xpovio*	2
3	KPT-330*	32
4	KPT330*	0
5	KPT 330	32
6	Nexpovio*	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6[25]	138
8	multiple myeloma.mp.	24323
9	(multiple* adj1 myelom*).mp.	18814
10	Myeloma?.mp.	18812
11	(RRMM or RR-MM).mp.	18812
12	plasm??ytom*.mp.	18812
13	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	18814
14	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	18814
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	24323
16	#7 AND #15 in Trials	57

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

[25] Eine Suche erweitert um die Wortvarianten des Wirkstoffs Selinexor ATG-010 oder ONO 705 führte zu keinen weiteren Ergebnissen.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.07.2022
Zeitsegment	1946 to July 21, 2022
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selinexor*.mp.	367
2	xpovio*.mp.	8
3	KPT-330*.mp.	93
4	KPT 330.mp.	93
5	KPT330.mp.	3
6	Nexpovio*.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	384
8	multiple myeloma.mp.	57728
9	exp Multiple Myeloma/	45921
10	exp plasmacytoma/	8804
11	(multiple* adj1 myelom*).mp.	57893
12	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2387
13	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	234
14	plasm##ytom*.mp.	11872
15	(RRMM or RR-MM).mp.	591
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	66940
17	7 and 16	128

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.07.2022
Zeitsegment	1946 to July, 2022
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selinexor*.mp.	1331
2	xpovio*.mp.	35
3	KPT-330*.mp.	376
4	KPT 330.mp.	376
5	KPT330.mp.	22
6	Nexpovio*.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1392
8	multiple myeloma.mp.	98252
9	exp Multiple Myeloma/	89621
10	exp plasmacytoma/	12838
11	(multiple* adj1 myelom*).mp.	98426
12	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1487
13	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	111
14	plasm##ytom*.mp.	15654
15	(RRMM or RR-MM).mp.	2906
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	108414
17	7 and 16	533

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	22.07.2022
Zeitsegment	-
Suchfilter	Nur klinische Studien (Trials) in #16

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(selinexor*) (Word variations have been searched)	136
#2	xpovio*	2
#3	KPT-330*	32
#4	KPT330*	0
#5	KPT 330	32
#6	Nexpovio*	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	138
#8	multiple myeloma.mp.	24323
#9	(multiple* adj1 myelom*).mp	18814
#10	Myeloma?.mp.	18812
#11	(RRMM or RR-MM).mp.	18812
#12	plasm??ytom*.mp.	18812
#13	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	18814
#14	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	18814
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	24323
#16	#7 and #15	57

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.07.2022
Suchstrategie	selinexor OR xpovio OR KPT-330 OR KPT330 OR "KPT 330" OR nexpovio OR ATG-010 OR "ONO 705"
Treffer	116

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	26.07.2022
Suchstrategie	selinexor OR xpovio OR KPT-330 OR KPT330 OR "KPT 330" OR nexpovio OR ATG-010 OR "ONO 705"
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	26.07.2022
Suchstrategie	selinexor OR xpovio OR KPT-330 OR KPT330 OR "KPT 330" OR nexpovio OR ATG-010 OR "ONO 705"
Treffer	**214** Einträge zu **158** Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.07.2022
Suchstrategie	selinexor OR xpovio OR KPT-330 OR KPT330 OR "KPT 330" OR nexpovio OR ATG-010 OR "ONO 705"
Treffer	116

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	26.07.2022
Suchstrategie	selinexor OR xpovio OR KPT-330 OR KPT330 OR "KPT 330" OR nexpovio OR ATG-010 OR "ONO 705"
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	26.07.2022
Suchstrategie	selinexor OR xpovio OR KPT-330 OR KPT330 OR "KPT 330" OR nexpovio OR ATG-010 OR "ONO 705"
Treffer	**214** Einträge zu **158** Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-75 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
01	Studienregistereintrag A Study of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone in Participants with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Triple-class Refractory Multiple Myeloma URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414475	A6
02	Studienregistereintrag A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000821-22-GR	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-76 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
01	Chen C., Siegel D., Gutierrez M., Jacoby M., Hofmeister C.C., Gabrail N., Baz R., Mau-Sorensen M., Berdeja J.G., Savona M., Savoie L., Trudel S., Areethamsirikul N., Unger T.J., Rashal T., Hanke T., Kauffman M., Shacham S., Reece D., Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia.	A2

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-77 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Hackensack Meridian Health (2020): Pro2020-0369 IST-318 (Other Identifier: Karyopharm) - A Phase 2B Study of Selinexor (KPT-330), in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma Relapsing on Current Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04661137). Stand des Eintrags: 04.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04661137	A1
2	Xia Zhongjun (2022): ATG-010-IIT-MM-005 – Selinexor (ATG-010) Plus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (XVRd) in High Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT05422027). Stand des Eintrags: 16.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05422027	A1
3	Chunyan Sun, MD (2021): ATG-010-IIT-MM-002 - Selinexor in Combination With Chemotherapy to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04877275). Stand des Eintrags: 26.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04877275	A2
4	PETHEMA Foundation (2018): FLAGINEXOR: IST-ESP-000155 - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor (KPT-330) Plus FLAG-Ida for the Treatment of Relapsing/Refractory AML - ClinicalTrials.gov (NCT03661515). Stand des Eintrags: 20.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03661515	A1
5	Li Zhiming (2022): ATG-010-MA-CL-DLBCL-002 - Frontline Selinexor (ATG-010) Plus R-CHOP Therapy for High-risk GCB-subtype Diffuse Large B-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05422066). Stand des Eintrags: 16.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05422066	A1
6	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-005 - A Phase II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT02228525). Stand des Eintrags: 09.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02228525	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
7	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-310 - An Investigator-Initiated Phase I Study of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Low Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02831686). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831686	A2
8	Georgetown University (2017): 2016-0622 - A Phase 2, Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumor (TET) Progressing After Primary Chemotherapy (SELECT) - ClinicalTrials.gov (NCT03193437). Stand des Eintrags: 25.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03193437	A1
9	Gabrail Cancer Center Research (2014): GCC-003 - Investigator Initiated, Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Poorly Differentiated Lung and Gastroenteropancreatic Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02250885). Stand des Eintrags: 17.09.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02250885	A1
10	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-009 2014-001977-15 (EudraCT Number) - A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT02227251). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02227251	A1
11	National Cancer Institute (NCI) (2019): 200027 20-C-0027 - A Phase I Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT04216329). Stand des Eintrags: 07.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04216329	A1
12	Ida Bruun Kristensen (2021): NMSG 29/21 - Selinexor With Alternating Bortezomib or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04717700). Stand des Eintrags: 25.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04717700	A2
13	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-110 - A Phase 1 Open-label Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, Selinexor (KPT-330) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Ovarian or Endometrial Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT02269293). Stand des Eintrags: 23.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02269293	A1
14	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-008 - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) Versus Specified Physician's Choice in Patients ≥ 60 Years Old With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT02088541). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02088541	A1
15	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0975 NCI-2015-01523 (Other Identifier: NCI CTRP) P50CA100632 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I/II, Study of Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) + Sorafenib in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02530476). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02530476	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
16	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-005 2013-003650-24 (EudraCT Number) - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE™ Compound KPT-330 (Selinexor) in Patients With Advanced Gynaecologic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02025985). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025985	A1
17	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients With Recurrent Gliomas - ClinicalTrials.gov (NCT01986348). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01986348	A1
18	University Health Network, Toronto (2021): METSSAR - A Phase 1 Study of Metronomic Selinexor in Select Soft Tissue Sarcomas and Split Dosing of Selinexor in All Soft Tissue Sarcomas - ClinicalTrials.gov (NCT04811196). Stand des Eintrags: 08.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04811196	A1
19	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 032017-003 - An Investigator-sponsored, Phase 1/2 Trial of the Oral XPO1 Inhibitor Selinexor (KPT-330) Monotherapy and in Combination With Docetaxel for Previously Treated, Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT03095612). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03095612	A1
20	National Cancer Centre, Singapore (2017): Karyopharm001 - A Phase I Investigator Sponsored Trial of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export / SINE™ Compound and Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03212937). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03212937	A1
21	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-014 - A Phase 2, Open-Label, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Erythropoietin (EPO)-Refractory Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT02431351). Stand des Eintrags: 30.03.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02431351	A1
22	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17814 - Investigator-Initiated Phase I/II Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02186834). Stand des Eintrags: 23.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186834	A2
23	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18150 - Investigator-Initiated Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02402764). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02402764	A1
24	Weill Medical College of Cornell University (2015): 1502015891 - A Phase I Investigator-Initiated Study of Selinexor (KPT-330) Plus RICE in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas - ClinicalTrials.gov (NCT02471911). Stand des Eintrags: 12.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02471911	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
25	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-011 - A Multi-Center, Phase 1/2, Open-Label Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02389543). Stand des Eintrags: 03.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02389543	A2
26	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): KCP-330-002 - A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT01607905). Stand des Eintrags: 30.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01607905	A1
27	Chunrui Li (2022): CAR CT103A SELINEXOR001 - Phase I Clinical Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) Combined With Selinexor in the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Extramedullary Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT05201118). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05201118	A1
28	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-015 - Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Selinexor (KPT-330), Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Drug - ClinicalTrials.gov (NCT02628704). Stand des Eintrags: 30.03.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628704	A2
29	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-007 - A Phase-2, Open-Label Study of Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) - ClinicalTrials.gov (NCT02146833). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02146833	A1
30	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-003 - An Open-Label Phase IB Trial To Evaluate the Effects of Food and Formulation on Pharmacokinetics of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Soft-Tissue or Bone Sarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT01896505). Stand des Eintrags: 29.08.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01896505	A1
31	National University Hospital, Singapore (2014): KPT330-A1 2013/01034 (Other Identifier: NHG Domain Specific Review Boards (Singapore)) - An Investigator Sponsored Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses Followed by Dose Expansion of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Asian Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02078349). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02078349	A6
32	Mohammed Najeeb Al Hallak (2014): 2013-133 NCI-2014-01249 (Other Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) P30CA022453 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330), Gemcitabine and Nab-Paclitaxel and Phase II Study of Gemcitabine and Selinexor in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02178436). Stand des Eintrags: 17.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02178436	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
33	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-020 2015-003594-14 (EudraCT Number) - A Phase 2-3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Selinexor (KPT-330) Versus Placebo in Patients With Advanced Unresectable Dedifferentiated Liposarcoma (DDLS) - ClinicalTrials.gov (NCT02606461). Stand des Eintrags: 07.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02606461	A1
34	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): KCP-330-001 - A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE™ Compound KPT-330 in Patients With Advanced Hematological Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT01607892). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01607892	A6
35	Oncotherapeutics (2020): IST-321 - A Pilot Study Examining Selinexor's Ability to Overcome Resistance in Multiple Myeloma Patients Who Are Refractory to Lenalidomide-containing Therapy. - ClinicalTrials.gov (NCT04519476). Stand des Eintrags: 20.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04519476	A6
36	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-501 - Phase 1/2, Multi-Dose, Evaluator-Blinded, Randomized, Vehicle & Standard Of Care-Controlled Dose-Escalation Study To Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics Of Topical Selinexor In Patients With Diabetic Foot Ulcers - ClinicalTrials.gov (NCT02367690). Stand des Eintrags: 24.03.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02367690	A1
37	Kari Kendra (2014): OSU-13124 NCI-2014-00676 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Phase 1 Expansion Cohort Evaluating the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02120222). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02120222	A1
38	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and an Anti-CD38 Monoclonal Antibody (mAb) Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment With Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and an the Anti-CD38 mAb Daratumumab - ClinicalTrials.gov (NCT02336815). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02336815	A3
39	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 13-563 - Phase I Trial of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, KPT-330, in Relapsed Childhood ALL and AML. - ClinicalTrials.gov (NCT02091245). Stand des Eintrags: 04.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02091245	A1
40	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-006 - A Phase 2, Open-Label Study of the Safety and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Lung, or Esophagus - ClinicalTrials.gov (NCT02213133). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02213133	A1
41	National University Hospital, Singapore (2021): CA209-7EL (BMS); IST-313 (KPT) - A Phase I Dose Escalation Study of Selinexor Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced/Metastatic Solid Malignancies - ClinicalTrials.gov	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(NCT04850755). Stand des Eintrags: 20.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04850755	
42	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Initial or Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT) - ClinicalTrials.gov (NCT02138786). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02138786	A1
43	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-017 - A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02343042). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02343042	A3
44	Morten Mau-Soerensen (2018): TET-SEL - A Phase II Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumour (TET) Progressing After Primary Chemotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT03466827). Stand des Eintrags: 15.03.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03466827	A1
45	National Cancer Institute (NCI) (2021): NCI-2021-11337 NCI-2021-11337 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACNS1821 (Other Identifier: Children's Oncology Group) ACNS1821 (Other Identifier: CTEP) U10CA180886 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1/2 Trial of Selinexor (KPT-330) and Radiation Therapy in Newly-Diagnosed Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG) - ClinicalTrials.gov (NCT05099003). Stand des Eintrags: 13.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05099003	A1
46	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-CoV-1001 2020-001411-25 (EudraCT Number) - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Severe COVID-19 Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04349098). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04349098	A1
47	Mayo Clinic (2020): LS1981 NCI-2020-09704 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) LS1981 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) P50CA15083 (Other Identifier: Lymphoma SPORE) - Phase Ib Trial of Low-Dose Selinexor (KPT-330) in Combination With Choline Salicylate (CS) for the Treatment of Patients With Residual/Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) or Histiocytic/Dendritic Cell Neoplasms - ClinicalTrials.gov (NCT04640779). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04640779	A1
48	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-013 - Multi-center, Phase 2, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE™) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) - ClinicalTrials.gov (NCT02314247). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02314247	A1
49	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017): 2016-125 P30CA022453 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1b/2 Investigator Initiated Study of RCHOP in Combination With Selinexor (KPT-330) in B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma -	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT03147885). Stand des Eintrags: 11.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03147885	
50	Juan Du (2021): ATG-010-IIT-MM-004 - Selinexor in Combination With Immunomodulator to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04941937). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04941937	A2
51	Erin Bertino (2015): OSU-14136 NCI-2014-02489 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - An Investigator-Sponsored Phase 2 Study of Single Agent Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02351505). Stand des Eintrags: 16.05.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02351505	A1
52	St. Jude Children's Research Hospital (2017): SELHEM-2 NCI-2014-01704 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Registration Program) - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT03071276). Stand des Eintrags: 22.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03071276	A1
53	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18630 - Phase 1/2 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With High-Dose Melphalan Before Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02780609). Stand des Eintrags: 31.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02780609	A1
54	Erin Bertino (2015): OSU-14152 NCI-2015-01165 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - An Investigator-Sponsored Phase 1/2 Study of Selinexor (KPT-330) and Docetaxel as Second Line Therapy in Patients With Relapsed Squamous Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02536495). Stand des Eintrags: 30.10.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02536495	A1
55	National University Hospital, Singapore (2021): MC01/05/20; IST-325 (KPT) - Phase I Dose Finding Study of Selinexor and Talazoparib in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Followed by Phase II Expansion Cohort Study in Patients With Advanced/ Metastatic Triple Negative Breast Cancers. (START) - ClinicalTrials.gov (NCT05035745). Stand des Eintrags: 05.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05035745	A1
56	Children's Oncology Group (2014): ADVL1414 NCI-2014-02410 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1414 ADVL1414 (Other Identifier: Pediatric Early Phase Clinical Trial Network) ADVL1414 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 Study of Selinexor (KPT-330), A Selective XPO1 Inhibitor, in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including CNS Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02323880). Stand des Eintrags: 23.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02323880	A1
57	The Lymphoma Academic Research Organisation (2016): SELINDA - A Phase Ib Study of Oral Selinexor in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma Receiving R-DHAOx or R-GDP - ClinicalTrials.gov (NCT02741388). Stand des Eintrags: 07.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02741388	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
58	Bhavana Bhatnagar (2014): OSU-13182 NCI-2014-00559 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase I Study of Decitabine (Dacogen) and Selinexor (KPT-330) in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02093403). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093403	A1
59	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0640 NCI-2015-00693 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2014-0640 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02419495). Stand des Eintrags: 19.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02419495	A1
60	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-MEL-033 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04768881). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04768881	A1
61	PETHEMA Foundation (2018): GEM- SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial of Selinexor (KPT-330), Bortezomib and Low-dose Dexamethasone Plus Daratumumab (SELIBORDARA) for the Treatment of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03589222). Stand des Eintrags: 04.02.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03589222	A2
62	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients With Triple-class Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04414475). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04414475	A3
63	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-GBM-029 2021-000080-67 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Standard of Care (SoC) Therapy for Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT04421378). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04421378	A1
64	University of Chicago (2015): IRB14-1426 NCI-2015-00997 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB14-1426 (Other Identifier: University of Chicago Comprehensive Cancer Center) P30CA014599 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor (KPT-330) as Single Agent to Eliminate Minimal Residual Disease and Maintain Remission in Patients With AML and High Risk MDS After Allogeneic Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT02485535). Stand des Eintrags: 13.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02485535	A1
65	University of California, San Francisco (2014): 14552 NCI-2014-01936 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 14-13390 14552 (Other Identifier: University of California, San Francisco) - Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide - ClinicalTrials.gov (NCT02215161). Stand	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 26.06.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02215161	
66	St. Jude Children's Research Hospital (2014): SELHEM NCI-2014-01704 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Registration Program) - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT02212561). Stand des Eintrags: 26.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02212561	A1
67	Jennifer Woyach (2014): OSU-14087 NCI-2014-01493 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Dose Escalation Study of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export, and Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02303392). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02303392	A1
68	Matthew Ingham (2019): AAAS0199 - A Phase I Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor in Combination With the Proteasome Inhibitor Ixazomib for the Treatment of Advanced Sarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT03880123). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03880123	A1
69	GSO Global Clinical Research BV (2015): SENTINEL - An Investigator Initiated Phase 1 Trial To Evaluate mFOLFOX6 With Selinexor (KPT-330), An Oral Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE), In Patients With Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02384850). Stand des Eintrags: 08.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02384850	A1
70	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MF-035 2020-003809-60 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Single Agent Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Treated Myelofibrosis - ClinicalTrials.gov (NCT04562870). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562870	A1
71	GSO Global Clinical Research BV (2014): SAIL 2014-000526-37 (EudraCT Number) - An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination With the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Or Refractory AML - ClinicalTrials.gov (NCT02249091). Stand des Eintrags: 25.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249091	A1
72	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-025 - A Multicenter, Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies in Patients With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT04607772). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04607772	A1
73	Martin Gutierrez (2019): IST: PRO5126 - An Investigator Sponsored Phase I/II Study of Selinexor in Combination With Irinotecan in Adults With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT05177276). Stand des Eintrags: 04.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05177276	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
74	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MF-034 2020-003883-19 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Combination With Ruxolitinib, in Treatment Naïve Patients With Myelofibrosis - ClinicalTrials.gov (NCT04562389). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562389	A1
75	Weill Medical College of Cornell University (2021): 21-01023225 - Selinexor for Treatment of Light Chain Amyloidosis With Relapsed/Refractory Disease - ClinicalTrials.gov (NCT04984330). Stand des Eintrags: 25.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04984330	A1
76	University of Colorado, Denver (2021): 20-2202.cc P30CA046934 (U.S. NIH Grant/Contract) - Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04925193). Stand des Eintrags: 12.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04925193	A2
77	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2019): GEIS 41 2017-004761-28 (EudraCT Number) - A Multicenter, Phase Ib/II Trial of Selinexor as a Single Agent and in Combination With Imatinib in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) - ClinicalTrials.gov (NCT04138381). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04138381	A1
78	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-030 2020-000605-84 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT04442022). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442022	A1
79	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT) - ClinicalTrials.gov (NCT04256707). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04256707	A6
80	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2020): GEIS-67 - Phase I/II Randomized Clinical Trial of Selinexor Plus Gemcitabine in Selected Advanced Soft-tissue Sarcoma and Osteosarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04595994). Stand des Eintrags: 17.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04595994	A1
81	Tulane University School of Medicine (2021): IST-342 - A Phase II, Single-Arm, Study of Elotuzumab, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT05170789). Stand des Eintrags: 04.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05170789	A2
82	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-21178 KPT-IST-334 (Other Identifier: Karyopharm Therapeutics) - An Investigator-initiated Phase I Study of SELINEXOR in Combination With Bevacizumab and Atezolizumab in Newly Diagnosed Advanced Hepatocellular Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT05093608). Stand des Eintrags: 24.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05093608	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
83	US Oncology Research (2021): 20285 IST-337 (Other Identifier: Karyopharm Therapeutics, Inc) - A Phase II Trial of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Combination With Selinexor for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04782687). Stand des Eintrags: 21.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04782687	A1
84	Mamta Parikh (2021): UCDCC#289 NCI-2021-02845 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) UCDCC#289 (Other Identifier: University of California Davis Comprehensive Cancer Center) P30CA093373 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib/II Study of Selinexor Plus Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible or Cisplatin-Refractory Patients With Advanced Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04856189). Stand des Eintrags: 30.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04856189	A1
85	National Cancer Institute (NCI) (2022): NCI-2022-05066 NCI-2022-05066 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10505 (Other Identifier: City of Hope Comprehensive Cancer Center LAO) 10505 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1/2 Trial of Selinexor and Temozolomide in Recurrent Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT05432804). Stand des Eintrags: 30.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05432804	A1
86	National Cancer Institute (NCI) (2022): NCI-2022-03217 NCI-2022-03217 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10504 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 10504 (Other Identifier: CTEP) - A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Selinexor in Alveolar Soft Part Sarcoma (AXIOM) - ClinicalTrials.gov (NCT05333458). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05333458	A1
87	University of Utah (2018): HCI114354 - A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Selinexor in Patients With Myelofibrosis Refractory or Intolerant to JAK1/2 Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03627403). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627403	A1
88	Sheba Medical Center (2014): SHEBA-14-1061-YL-CTIL - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor Combined With Standard Capecitabine Based Chemoradiation as a Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02137356). Stand des Eintrags: 03.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02137356	A1
89	Academic and Community Cancer Research United (2021): ACCRU-MY-1901 NCI-2020-13697 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACCRU-MY-1901 (Other Identifier: Academic and Community Cancer Research United) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contrac) - Open Label, Phase 2, Single-Arm Study of Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for High-Risk, Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Have Received 1 - 3 Prior Lines of Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04756401). Stand des Eintrags: 22.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04756401	A2
90	Mayo Clinic (2021): MC1882 NCI-2021-01268 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC1882 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase 1/2 Trial of Selinexor in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone ±	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Carfilzomib for Patients With Proteasome-Inhibitor and Immunomodulatory Drug Refractory Multiple Myeloma (SCOPE) - ClinicalTrials.gov (NCT04764942). Stand des Eintrags: 07.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04764942	
91	Weill Medical College of Cornell University (2021): 20-12023093 - A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor in Combination With Clarithromycin, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04843579). Stand des Eintrags: 24.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04843579	A2
92	University Health Network, Toronto (2017): SAR-002 - A Phase 1b Trial of Selinexor Plus Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas (STS) - ClinicalTrials.gov (NCT03042819). Stand des Eintrags: 09.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03042819	A1
93	St. Jude Children's Research Hospital (2021): SELCLAX NCI-2021-03435 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Registration Program) - A Phase I and Expansion Cohort Study of Selinexor and Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric and Young Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04898894). Stand des Eintrags: 20.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04898894	A1
94	Wake Forest University Health Sciences (2016): IRB00039092 NCI-2016-00951 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CCCWFU 22316 (Other Identifier: Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University) P30CA012197 (U.S. NIH Grant/Contract) - An Investigator-Sponsored Randomized Phase II Study of Selinexor in Combination With Induction/Consolidation Therapy in Acute Myeloid Leukemia Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02835222). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02835222	A1
95	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-CoV-1002 - A Phase 2 Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Activity and Safety of Two Regimens of Low Dose Oral Selinexor in Patients With Moderate or Severe COVID-19 - ClinicalTrials.gov (NCT04355676). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04355676	A1
96	Karyopharm Therapeutics Inc (2018): KCP-330-024 ENGOT-EN5 (Other Identifier: European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups) BGOG-EN5 (Other Identifier: Belgium and Luxembourg Gynaecological Oncology Group) 2017-000607-25 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance With Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03555422). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03555422	A1
97	Bhavana Bhatnagar (2014): OSU 14089 NCI-2014-02229 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase 1 Study of Selinexor in Combination With Topoisomerase-II Inhibition in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02299518). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02299518	A1
98	European Myeloma Network (2021): EMN29 - A Phase 3 Randomized, Open-label Trial of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Patients With	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT05028348). Stand des Eintrags: 04.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05028348	
99	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT03110562). Stand des Eintrags: 24.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03110562	A2
100	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-CRC-041 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations - ClinicalTrials.gov (NCT04854434). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04854434	A1
101	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17919 - An Investigator Sponsored Phase 1a/1b Trial of Selinexor in Combination With Irinotecan in Patients With Adenocarcinoma of Stomach and Distal Esophagus - ClinicalTrials.gov (NCT02283359). Stand des Eintrags: 15.01.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283359	A1
102	University of Chicago (2015): IRB15-0412 NCI-2015-01647 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB15-0412 (Other Identifier: University of Chicago Comprehensive Cancer Center) P30CA014599 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I Investigator Sponsored Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor in Combination With High Dose Cytarabine (HiDAC) and Mitoxantrone Chemotherapy for Remission Induction in Acute Myelogenous Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT02573363). Stand des Eintrags: 08.04.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573363	A1
103	Washington University School of Medicine (2015): 201505084 - An Investigator Sponsored Phase I/II Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02416908). Stand des Eintrags: 13.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02416908	A1
104	University of Chicago (2014): IRB14-0033 NCI-2014-01199 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB14-0033 (Other Identifier: University of Chicago) P30CA014599 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Study of the Combination of a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE), Selinexor With Carfilzomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02199665). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02199665	A2
105	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18157 - A Phase 1 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With Daunorubicin and Cytarabine in Patients With Previously Untreated Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02403310). Stand des Eintrags: 19.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02403310	A1
106	Li Zheng (2021): ATG-010-IIT-MM-001 - Phase Ib/II Study of ATG-010 in Combination With Thalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04891744). Stand des Eintrags:	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	18.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04891744	
107	Michael Byrne (2019): VICC HEM 1755 NCI-2019-02953 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - An Investigator-Sponsored Phase Ib Trial of Venetoclax and SINE: Selective Inhibition of Nuclear Export in Patients With High Risk Hematologic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03955783). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03955783	A1
108	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2019EX023 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT03850704). Stand des Eintrags: 22.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03850704	A1
109	Antengene Corporation (2022): ATG-008&010-DLBCL-001 - An Open Label, Phase Ⅰb Study of ATG-010 in Combination With ATG-008 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT05354362). Stand des Eintrags: 29.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05354362	A1
110	Antengene Corporation (2019): ATG-010-DLBCL-001 - An Open-label and Single Arm Study of ATG-010 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT03992339). Stand des Eintrags: 21.07.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992339	A1
111	Antengene Corporation (2022): ATG-010-B-NBL-002 - A Single-arm, Phase Ⅰ/Ⅱ Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of ATG-010 in Combination With Lenalidomide and Rituximab (R2) in Adult Patients With Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL Who Are Ineligible for High-dose Chemotherapy (HDC) or Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) - ClinicalTrials.gov (NCT05265975). Stand des Eintrags: 04.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05265975	A2
112	Antengene Corporation (2019): ATG-010-MM-001 - An Open-Label, Single-Arm Study of ATG-010 Plus Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Refractory to Prior Treatment With Immunomodulatory Agents and Proteasome Inhibitor - ClinicalTrials.gov (NCT03944057). Stand des Eintrags: 24.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03944057	A3
113	Antengene Corporation (2021): ATG-010-MM-002 - A Phase III Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT04939142). Stand des Eintrags: 30.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04939142	A2
114	Antengene Corporation (2020): ATG-010-TN/K-001 - A Single Arm, Open-label, and Multi-center Study to Evaluate the Safety and Primary Efficacy of ATG-010 Combined With Chemotherapy Sequential With ATG-010 Monotherapy Maintenance in Patients of Relapsed/Refractory Peripheral T- and NK/T-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04425070). Stand des Eintrags: 22.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04425070	A2
115	Qi Zhou (2021): CQGOG0401 - A Multi-center Clinical Study to Evaluate Dual mTORC1/2 Inhibitor (ATG 008) or Selective Inhibitor of Nuclear Export Compound (ATG-010) in Combination With Chemotherapy in Patients With	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Relapsed or Metastatic Ovarian Cancer, Endometrial Cancer, and Cervical Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04998760). Stand des Eintrags: 10.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04998760	
116	University Health Network, Toronto (2014): GEMS-001 - Genomic Profiling and Matched Therapy for Recurrent or Metastatic Salivary Gland Neoplasms - ClinicalTrials.gov (NCT02069730). Stand des Eintrags: 21.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02069730	A1
EUCTR		
117	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - EU-CTR (2020-001411-25). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001411-25	A1
118	Erasmus MC (2014): EMC-MM-KPT-330-001 - A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and consolidation for patients with progressive or refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2014-002444-40). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002444-40	A2
119	Karyopharm Therapeutics Inc. (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT). - EU-CTR (2014-001240-38). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001240-38	A1
120	Department of Oncology Rigshospitalet (2016): TET-SEL - A phase II study of selinexor (KPT-330) in patients with advanced thymic epithelial tumour (TET) progressing after primary chemotherapy. - EU-CTR (2016-002612-40). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002612-40	A1
121	Karyopharm Therapeutics Inc. (2021): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). - EU-CTR (2021-000617-16). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000617-16	A6
122	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-009 - Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - EU-CTR (2014-001977-15). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15	A1
123	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-008 - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) versus Specified Physician's Choice in Patients ≥ 60 Years Old with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation. - EU-CTR (2014-000920-26). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000920-26	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
124	European Myeloma Network (2021): EMN29 - A PHASE 3 RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL OF SELINEXOR, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (SPd) VERSUS ELOTUZUMAB, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (EloPd) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) - EU-CTR (2021-001691-41). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001691-41	A2
125	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR (2020-000821-22). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000821-22	A3
126	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2017): KCP-330-020 - A Phase 2-3 Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Selinexor (KPT-330) versus Placebo in Patients with Advanced Unresectable Dedifferentiated Liposarcoma (DDLS) - EU-CTR (2015-003594-14). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003594-14	A1
127	Karyopharm Therapeutics Inc. (2018): KCP-330-024 - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - EU-CTR (2017-000607-25). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000607-25	A1
128	Grupo Español de Investigación en Sarcomas (2019): GEIS41 - A multicenter, phase Ib/II trial of selinexor in combination with imatinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GISTs) - EU-CTR (2017-004761-28). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004761-28	A1
129	Karyopharm Therapeutic, Inc. (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients with Recurrent Gliomas - EU-CTR (2013-003668-30). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003668-30	A1
130	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-DLBCL-030 - A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL) - EU-CTR (2020-000605-84). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000605-84	A1
131	Karyopharm Therapeutics Inc. (2016): KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - EU-CTR (2016-003094-18). [Zugriff: 26.07.2022]. URL:	A3

#	Quelle	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	
132	GSO Global Clinical Research B.V. (2014): SAIL - Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed Or Refractory AML - EU-CTR (2014-000526-37). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000526-37	A1
133	Karyopharm Therapeutics Inc. (2021): XPORT-MF-035 - A phase 2, randomized, open-label, multicenter study to evaluate safety and efficacy of single agent selinexor versus treatment of physician's choice in patients with previously treated myelofibrosis - EU-CTR (2020-003809-60). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003809-60	A1
134	HOVON Foundation (2015): HOVON103AMLSelinexor - A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged >= 66 years . - EU-CTR (2014-001876-75). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001876-75	A1
135	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - EU-CTR (2016-003957-14). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003957-14	A2
136	Fundación PETHEMA (2018): GEM-SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma - EU-CTR (2017-002326-21). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	A2
137	Cardiff University (2011): SPON934-11 - Bloodwise and NCRI Working Group Pick a Winner Programme (LI-1) Trial - EU-CTR (2011-000749-19). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000749-19	A1
138	Karyopharm (2014): KCP-330-005 - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 (Selinexor) in Patients with Advanced Gynaecologic Malignancies - EU-CTR (2013-003650-24). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003650-24	A1
139	Odense University Hospital (2021): NMSG29/21 - Selinexor with alternating bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - EU-CTR (2020-006060-89). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006060-89	A1
140	FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (2022): PTCLS-IDE - Pilot phase II study of Selinexor in combination with Ifosfamide, Etoposide and Dexamethasone (SIDE) in patients with relapsed or refractory	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Peripheral T-cell Lymphomas. - EU-CTR (2021-006229-23). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006229-23	
141	University of Leeds (2017): HM17/95228 - A randomised phase II trial of Selinexor, cyclophosphamide and prednisolone vs cyclophosphamide and prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients - EU-CTR (2017-001736-19). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001736-19	A2
142	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2021): MK-7684A-004 - A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7684A (MK-7684 [Vibostolimab] with MK-3475 [Pembrolizumab] Coformulation) in Participants with Relapsed or Refractory Hematological Malignancies - EU-CTR (2021-001700-15). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001700-15	A2
ICTRP		
143	Antengene Corporation (2022): ATG-008&010-DLBCL-001 - An Open Label, Phase ?b Study of ATG-010 in Combination With ATG-008 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - WHO ICTRP (NCT05354362). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05354362	A1
144	Beijing Friendship Hospital (2022): Selinexor;Dexamethasone;CAEBV - Selinexol Combined With Dexamethasone in the Treatment of CAEBV - WHO ICTRP (NCT05347381). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05347381	A1
145	National Cancer Institute (NCI) (2022): 10504 NCI-2022-03217 - A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Selinexor in Alveolar Soft Part Sarcoma (AXIOM) - WHO ICTRP (NCT05333458). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05333458	A1
146	The First Affiliated Hospital of Soochow University (2022): R/R B-NHL 01 - Clinical Study of the Efficacy and Safety of XPO-1 Inhibitors in Combination With CAR-T Cells in Relapsed Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05322330). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05322330	A1
147	European Myeloma Network (2022): EMN29 2021-001691-41-ES NCT05028348 - A PHASE 3 RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL OF SELINEXOR, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (SPd) VERSUS ELOTUZUMAB, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (EloPd) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) - WHO ICTRP (2021-001691-41). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001691-41-GR	A2
148	Antengene Corporation (2022): ATG-010-B-NBL-002 - A Single-arm, Phase ?/? Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of ATG-010 in Combination With Lenalidomide and Rituximab (R2) in Adult Patients With Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL Who Are Ineligible for	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	High-dose Chemotherapy (HDC) or Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) - WHO ICTRP (NCT05265975). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05265975	
149	Chunrui Li (2022): CAR CT103A SELINEXOR001 - Phase I Clinical Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) Combined With Selinexor in the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Extramedullary Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT05201118). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201118	A1
150	Odense University Hospital (2021): 2020-006060-89-DK NMSG29/21 - Selinexor with alternating bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - SABLe - WHO ICTRP (2020-006060-89). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006060-89-NO	A1
151	National Cancer Institute (NCI) (2021): U10CA180886 NCI-2021-11337 ACNS1821 - A Phase 1/2 Trial of Selinexor (KPT-330) and Radiation Therapy in Newly-Diagnosed Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) and H3 K27M-Mutant High-Grade Glioma (HGG) - WHO ICTRP (NCT05099003). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05099003	A1
152	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-21178 KPT-IST-334 - An Investigator-initiated Phase I Study of SELINEXOR in Combination With Bevacizumab and Atezolizumab in Newly Diagnosed Advanced Hepatocellular Carcinoma - WHO ICTRP (NCT05093608). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05093608	A1
153	Tulane University School of Medicine (2021): IST-342 - A Phase II, Single-Arm, Study of Elotuzumab, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT05170789). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05170789	A2
154	Australasian Myeloma Research Consortium (2021): AMaRC 20-02 - A single arm, open-label study of efficacy and safety of the Exportin 1 inhibitor selinexor in relapsed/refractory CNS Lymphoma and in relapsed/refractory CNS Myeloma - WHO ICTRP (ACTRN12621001361897). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001361897	A1
155	Karyopharm Therapeutics Inc. (2021): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). - WHO ICTRP (2021-000617-16). Stand des Eintrags: 02.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000617-16-GR	A6
156	European Myeloma Network (2021): EMN29 - A Phase 3 Randomized, Open-label Trial of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(NCT05028348). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05028348	
157	Qi Zhou (2021): CQGOG0401 - A Multi-center Clinical Study to Evaluate Dual mTORC1/2 Inhibitor (ATG 008) or Selective Inhibitor of Nuclear Export Compound (ATG-010) in Combination With Chemotherapy in Patients With Relapsed or Metastatic Ovarian Cancer, Endometrial Cancer, and Cervical Cancer - WHO ICTRP (NCT04998760). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04998760	A1
158	Weill Medical College of Cornell University (2021): 21-01023225 - Selinexor for Treatment of Light Chain Amyloidosis With Relapsed/Refractory Disease - WHO ICTRP (NCT04984330). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04984330	A1
159	Jiangsu Province Hospital (7-19): - A real-world study on the efficacy and safety of selinesol combined with pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma with extramedullary lesions - WHO ICTRP (ChiCTR2100048954). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048954	A2
160	Juan Du (2021): ATG-010-IIT-MM-004 - Selinexor in Combination With Immunomodulator to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - WHO ICTRP (NCT04941937). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941937	A2
161	Antengene Corporation (2021): ATG-010-MM-002 - A Phase III Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP (NCT04939142). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939142	A2
162	University of Colorado, Denver (2021): 20-2202.cc P30CA046934 - Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04925193). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925193	A2
163	St. Jude Children's Research Hospital (2021): SELCLAX NCI-2021-03435 - A Phase I and Expansion Cohort Study of Selinexor and Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric and Young Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04898894). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04898894	A1
164	Li Zheng (2021): ATG-010-IIT-MM-001 - Phase Ib/II Study of ATG-010 in Combination With Thalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04891744). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04891744	A2
165	Chunyan Sun, MD (2021): ATG-010-IIT-MM-002 - Selinexor in Combination With Chemotherapy to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - WHO ICTRP (NCT04877275). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff:	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877275	
166	Mamta Parikh (2021): P30CA093373 NCI-2021-02845 UCDCC#289 - A Phase Ib/II Study of Selinexor Plus Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible or Cisplatin-Refractory Patients With Advanced Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04856189). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856189	A1
167	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-CRC-041 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations - WHO ICTRP (NCT04854434). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854434	A1
168	National University Hospital, Singapore (2021): CA209-7EL (BMS); IST-313 (KPT) - A Phase I Dose Escalation Study of Selinexor Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced/Metastatic Solid Malignancies - WHO ICTRP (NCT04850755). Stand des Eintrags: 02.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850755	A1
169	Weill Medical College of Cornell University (2021): 20-12023093 - A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor in Combination With Clarithromycin, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04843579). Stand des Eintrags: 03.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843579	A2
170	US Oncology Research (2021): 20285 IST-337 - A Phase II Trial of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Combination With Selinexor for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04782687). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782687	A1
171	National University Hospital, Singapore (2021): MC01/05/20; IST-325 (KPT) - Phase I Dose Finding Study of Selinexor and Talazoparib in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Followed by Phase II Expansion Cohort Study in Patients With Advanced/ Metastatic Triple Negative Breast Cancers. (START) - WHO ICTRP (NCT05035745). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035745	A1
172	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-MEL-033 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT04768881). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768881	A1
173	Mayo Clinic (2021): NCI-2021-01268 P30CA015083 MC1882 - Phase 1/2 Trial of Selinexor in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone ± Carfilzomib for Patients With Proteasome-Inhibitor and Immunomodulatory Drug Refractory Multiple Myeloma (SCOPE) - WHO ICTRP (NCT04764942). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764942	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
174	Odense University Hospital (2021): NMSG29/21 - Selinexor with alternating bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - SABLe - WHO ICTRP (2020-006060-89). Stand des Eintrags: 01.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006060-89-DK	A1
175	University Health Network, Toronto (2021): METSSAR - A Phase 1 Study of Metronomic Selinexor in Select Soft Tissue Sarcomas and Split Dosing of Selinexor in All Soft Tissue Sarcomas - WHO ICTRP (NCT04811196). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811196	A1
176	Ida Bruun Kristensen (2021): NMSG 29/21 - Selinexor With Alternating Bortezomib or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - WHO ICTRP (NCT04717700). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04717700	A2
177	Academic and Community Cancer Research United (2021): NCI-2020-13697 P30CA015083 ACCRU-MY-1901 - Open Label, Phase 2, Single-Arm Study of Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for High-Risk, Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Have Received 1 - 3 Prior Lines of Therapy - WHO ICTRP (NCT04756401). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756401	A2
178	Hackensack Meridian Health (2020): Pro2020-0369 IST-318 - A Phase 2B Study of Selinexor (KPT-330), in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma Relapsing on Current Therapy - WHO ICTRP (NCT04661137). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04661137	A1
179	Mayo Clinic (2020): NCI-2020-09704 P50CA15083 LS1981 P30CA015083 - Phase Ib Trial of Low-Dose Selinexor (KPT-330) in Combination With Choline Salicylate (CS) for the Treatment of Patients With Residual/Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) or Histiocytic/Dendritic Cell Neoplasms - WHO ICTRP (NCT04640779). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640779	A1
180	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-025 - A Multicenter, Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies in Patients With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT04607772). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04607772	A1
181	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2020): GEIS-67 - Phase I/II Randomized Clinical Trial of Selinexor Plus Gemcitabine in Selected Advanced Soft-tissue Sarcoma and Osteosarcoma - WHO ICTRP (NCT04595994). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595994	A1
182	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 2020-003883-19 XPORT-MF-034 - A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Combination With Ruxolitinib, in Treatment	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Naïve Patients With Myelofibrosis - WHO ICTRP (NCT04562389). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562389	
183	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MF-035 2020-003809-60 - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Single Agent Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Treated Myelofibrosis - WHO ICTRP (NCT04562870). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562870	A1
184	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2020): Peter Mac ID 20/135 - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART Study. - WHO ICTRP (NCT04534725). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534725	A1
185	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study. Arm 1: Effect of daily Interferon-alpha on cancer patients without known positive contact with COVID-19. - WHO ICTRP (ACTRN12620000843954). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000843954	A1
186	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study. - WHO ICTRP (ACTRN12620000842965). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000842965	A1
187	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study. - WHO ICTRP (ACTRN12620000841976). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000841976	A1
188	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study - WHO ICTRP (ACTRN12620000844943). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000844943	A1
189	Oncotherapeutics (2020): IST-321 - A Pilot Study Examining Selinexor's Ability to Overcome Resistance in Multiple Myeloma Patients Who Are Refractory to Lenalidomide-containing Therapy. - WHO ICTRP (NCT04519476). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519476	A6
190	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-030 2020-000605-84 - A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - WHO ICTRP (NCT04442022). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442022	A1
191	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and	A3

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients With Triple-class Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04414475). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414475	
192	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 2021-000080-67 XPORT-GBM-029 - A Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Standard of Care (SoC) Therapy for Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma - WHO ICTRP (NCT04421378). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421378	A1
193	Antengene Corporation (2020): ATG-010-TN/K-001 - A Single Arm, Open-label, and Multi-center Study to Evaluate the Safety and Primary Efficacy of ATG-010 Combined With Chemotherapy Sequential With ATG-010 Monotherapy Maintenance in Patients of Relapsed/Refractory Peripheral T- and NK/T-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT04425070). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425070	A2
194	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (2020-000821-22). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000821-22-GR	A3
195	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-CoV-1002 - A Phase 2 Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Activity and Safety of Two Regimens of Low Dose Oral Selinexor in Patients With Moderate or Severe COVID-19 - WHO ICTRP (NCT04355676). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04355676	A1
196	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 2020-001411-25 XPORT-CoV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (NCT04349098). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349098	A1
197	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): 2020-001411-25-AT XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - Low Dose Oral Selinexor in Patients with Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (2020-001411-25). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-GB	A1
198	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): 2020-001411-25-DE XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (2020-001411-25). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-AT	A1
199	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (2020-001411-25). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff:	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-DE	
200	Australian Leukeamia and Lymphoma Group (ALLG) (2020): ALLG MM23 - An ALLG phase 3 randomised trial of Selinexor and Lenalidomide - versus Lenalidomide maintenance post Autologous Stem Cell Transplant for patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (ACTRN12620000291987). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000291987	A2
201	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT) - WHO ICTRP (NCT04256707). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707	A6
202	National Cancer Institute (NCI) (2019): 20-C-0027 200027 - A Phase I Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma - WHO ICTRP (NCT04216329). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216329	A1
203	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2019): 2017-004761-28 GEIS 41 - A Multicenter, Phase Ib/II Trial of Selinexor as a Single Agent and in Combination With Imatinib in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) - WHO ICTRP (NCT04138381). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138381	A1
204	Antengene Corporation (2019): ATG-010-DLBCL-001 - An Open-label and Single Arm Study of ATG-010 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT03992339). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992339	A1
205	Michael Byrne (2019): NCI-2019-02953 VICC HEM 1755 - An Investigator-Sponsored Phase Ib Trial of Venetoclax and SINE: Selective Inhibition of Nuclear Export in Patients With High Risk Hematologic Malignancies - WHO ICTRP (NCT03955783). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783	A1
206	Antengene Corporation (2019): ATG-010-MM-001 - An Open-Label, Single-Arm Study of ATG-010 Plus Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Refractory to Prior Treatment With Immunomodulatory Agents and Proteasome Inhibitor - WHO ICTRP (NCT03944057). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944057	A3
207	Grupo Español de Investigación en Sarcomas (2019): GEIS41 - A multicenter, phase Ib/II trial of selinexor in combination with imatinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GISTs) - WHO ICTRP (2017-004761-28). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004761-28-ES	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
208	Matthew Ingham (2019): AAAS0199 - A Phase I Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor in Combination With the Proteasome Inhibitor Ixazomib for the Treatment of Advanced Sarcoma - WHO ICTRP (NCT03880123). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880123	A1
209	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2019EX023 - Single Patient Use of Selinexor and Dexamethasone for a Patient With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03850704). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850704	A1
210	Multiple Myeloma Research Consortium (2018): MyDRUG (MMRC-085) - Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG) (Genomics Guided Multi-arm Trial of Targeted Agents Alone or in Combination With a Backbone Regimen) - WHO ICTRP (NCT03732703). Stand des Eintrags: 02.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	A3
211	University of Utah (2018): HCI114354 - A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Selinexor in Patients With Myelofibrosis Refractory or Intolerant to JAK1/2 Inhibitors - WHO ICTRP (NCT03627403). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627403	A1
212	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2018): - A multicenter, open-label, non-controlled, dose-escalation study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma (ONO-7705-01) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184037). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184037	A6
213	PETHEMA Foundation (2018): FLAGINEXOR: IST-ESP-000155 - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor (KPT-330) Plus FLAG-Ida for the Treatment of Relapsing/Refractory AML - WHO ICTRP (NCT03661515). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661515	A1
214	UZLEUVEN/BGOG (2018): 2017-000607-25-BE BGOG-EN5/ENGOT-EN5/SIENDO - An Investigator-Sponsored Randomized Phase III Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - BGOG-EN5/ENGOT-EN5/SIENDO - WHO ICTRP (2017-000607-25). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000607-25-ES	A1
215	PETHEMA Foundation (2018): GEM- SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial of Selinexor (KPT-330), Bortezomib and Low-dose Dexamethasone Plus Daratumumab (SELIBORDARA) for the Treatment of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03589222). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589222	A2
216	Karyopharm Therapeutics Inc (2018): BGOG-EN5 2017-000607-25 ENGOT-EN5 KCP-330-024 - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance With Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - WHO ICTRP	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(NCT03555422). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03555422	
217	University of Leeds (2018): 2017-001736-19 36466 - A randomised phase II trial of selinexor, cyclophosphamide and prednisone vs cyclophosphamide and prednisone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients - WHO ICTRP (ISRCTN15028850). Stand des Eintrags: 01.07.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15028850	A2
218	Morten Mau-Soerensen (2018): TET-SEL - A Phase II Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumour (TET) Progressing After Primary Chemotherapy. - WHO ICTRP (NCT03466827). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466827	A1
219	Fundación PETHEMA (2018): GEM-SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma - GEM-SELIBORDARA - WHO ICTRP (2017-002326-21). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002326-21-ES	A2
220	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-009 Version 9 dated 02/Jul/2018 - SADAL: A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/010783). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010783	A1
221	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 version 4.0 17/August/2018 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-LabelStudy Of Selinexor, Bortezomib, AND - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010561). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010561	A2
222	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-024BGOG-EN5/ENGOT-EN5/SIEND - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - SIENDO/ENGOT-EN5 - WHO ICTRP (2017-000607-25). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000607-25-BE	A1
223	University of Leeds (2017): HM17/95228 - A randomised phase II trial of Selinexor, cyclophosphamide and prednisolone vs cyclophosphamide and prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients - MUK Twelve - WHO ICTRP (2017-001736-19). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001736-19-GB	A2
224	National Cancer Centre, Singapore (2017): Karyopharm001 - A Phase I Investigator Sponsored Trial of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export / SINE™ Compound and Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03212937). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212937	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
225	Georgetown University (2017): 2016-0622 - A Phase 2, Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumor (TET) Progressing After Primary Chemotherapy (SELECT) - WHO ICTRP (NCT03193437). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193437	A1
226	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017): 2016-125 P30CA022453 - A Phase 1b/2 Investigator Initiated Study of RCHOP in Combination With Selinexor (KPT-330) in B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03147885). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147885	A1
227	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP (NCT03110562). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110562	A2
228	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 032017-003 - An Investigator-sponsored, Phase 1/2 Trial of the Oral XPO1 Inhibitor Selinexor (KPT-330) Monotherapy and in Combination With Docetaxel for Previously Treated, Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT03095612). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095612	A1
229	St. Jude Children's Research Hospital (2017): SELHEM-2 NCI-2014-01704 - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - WHO ICTRP (NCT03071276). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071276	A1
230	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 2016-003957-14-HU - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - BOSTON - WHO ICTRP (2016-003957-14). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-BE	A2
231	University Health Network, Toronto (2017): SAR-002 - A Phase 1b Trial of Selinexor Plus Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas (STS) - WHO ICTRP (NCT03042819). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03042819	A1
232	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - BOSTON - WHO ICTRP (2016-003957-14). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-HU	A2
233	Karyopharm Therapeutics Inc. (2016): NCT02336815 KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated	A3

#	Quelle	Ausschlussgrund
	with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - STORM - WHO ICTRP (2016-003094-18). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE	
234	Department of Oncology Rigshospitalet (2016): TET-SEL - A phase II study of selinexor (KPT-330) in patients with advanced thymic epithelial tumour (TET) progressing after primary chemotherapy. - Thymoma - WHO ICTRP (2016-002612-40). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002612-40-DK	A1
235	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-310 - An Investigator-Initiated Phase I Study of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Low Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02831686). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831686	A2
236	Wake Forest University Health Sciences (2016): CCCWFU 22316 NCI-2016-00951 P30CA012197 IRB00039092 - An Investigator-Sponsored Randomized Phase II Study of Selinexor in Combination With Induction/Consolidation Therapy in Acute Myeloid Leukemia Patients - WHO ICTRP (NCT02835222). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835222	A1
237	HOVON Data Center (2016): - A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged ¡Ý 66 years . - WHO ICTRP (NTR5902). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5902	A2
238	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18630 - Phase 1/2 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With High-Dose Melphalan Before Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02780609). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780609	A1
239	The Lymphoma Academic Research Organisation (2016): SELINDA - A Phase Ib Study of Oral Selinexor in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma Receiving R-DHAOx or R-GDP - WHO ICTRP (NCT02741388). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741388	A1
240	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-015 - Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Selinexor (KPT-330), Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Drug - WHO ICTRP (NCT02628704). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628704	A2
241	Karyopharm Therapeutic, Inc. (2015): 2013-003668-30-DK KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients with Recurrent Gliomas - KING - WHO ICTRP (2013-003668-30).	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003668-30-NL	
242	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): 2015-003594-14 KCP-330-020 - A Phase 2-3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Selinexor (KPT-330) Versus Placebo in Patients With Advanced Unresectable Dedifferentiated Liposarcoma (DDLS) - WHO ICTRP (NCT02606461). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606461	A1
243	University of Chicago (2015): P30CA014599 IRB15-0412 NCI-2015-01647 - Phase I Investigator Sponsored Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor in Combination With High Dose Cytarabine (HiDAC) and Mitoxantrone Chemotherapy for Remission Induction in Acute Myelogenous Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT02573363). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573363	A1
244	HOVON Foundation (2015): MEC2015-521 HOVON103AMLSelinexor - A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged >= 66 years . - WHO ICTRP (2014-001876-75). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001876-75-NL	A1
245	Erin Bertino (2015): NCI-2015-01165 OSU-14152 - An Investigator-Sponsored Phase 1/2 Study of Selinexor (KPT-330) and Docetaxel as Second Line Therapy in Patients With Relapsed Squamous Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT02536495). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536495	A1
246	M.D. Anderson Cancer Center (2015): NCI-2015-01523 2014-0975 P50CA100632 - Phase I/II, Study of Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) + Sorafenib in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02530476). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530476	A1
247	University of Chicago (2015): NCI-2015-00997 P30CA014599 IRB14-1426 - Phase I Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor (KPT-330) as Single Agent to Eliminate Minimal Residual Disease and Maintain Remission in Patients With AML and High Risk MDS After Allogeneic Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT02485535). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485535	A1
248	Weill Medical College of Cornell University (2015): 1502015891 - A Phase I Investigator-Initiated Study of Selinexor (KPT-330) Plus RICE in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas - WHO ICTRP (NCT02471911). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471911	A1
249	Canadian Cancer Trials Group (2015): LY17 - A Multi-Stage Randomized Phase II Study of Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02436707). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436707	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
250	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-014 - A Phase 2, Open-Label, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Erythropoietin (EPO)-Refractory Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - WHO ICTRP (NCT02431351). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431351	A1
251	M.D. Anderson Cancer Center (2015): NCI-2015-00693 2014-0640 - Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies - WHO ICTRP (NCT02419495). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	A1
252	Washington University School of Medicine (2015): 201505084 - An Investigator Sponsored Phase I/II Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02416908). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02416908	A1
253	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18157 - A Phase 1 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With Daunorubicin and Cytarabine in Patients With Previously Untreated Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02403310). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403310	A1
254	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18150 - Investigator-Initiated Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02402764). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402764	A1
255	Karyopharm Therapeutics, Inc (2015): KCP-330-011 - A Multi-Center, Phase 1/2, Open-Label Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02389543). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389543	A2
256	GSO Global Clinical Research BV (2015): SENTINEL - An Investigator Initiated Phase 1 Trial To Evaluate mFOLFOX6 With Selinexor (KPT-330), An Oral Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE), In Patients With Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT02384850). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384850	A1
257	Karyopharm Therapeutics, Inc (2015): KCP-330-501 - Phase 1/2, Multi-Dose, Evaluator-Blinded, Randomized, Vehicle & Standard Of Care-Controlled Dose-Escalation Study To Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics Of Topical Selinexor In Patients With Diabetic Foot Ulcers - WHO ICTRP (NCT02367690). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367690	A1
258	Erin Bertino (2015): NCI-2014-02489 OSU-14136 - An Investigator-Sponsored Phase 2 Study of Single Agent Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT02351505). Stand	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351505	
259	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-017 - A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02343042). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	A3
260	Karyopharm Therapeutics Inc. (2014): KCP-330-013 - A Multi-center, Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T cell Lymphoma (CTCL) - WHO ICTRP (ACTRN12614001328662). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001328662	A1
261	Children's Oncology Group (2014): ADVL1414 NCI-2014-02410 UM1CA097452 - A Phase 1 Study of Selinexor (KPT-330), A Selective XPO1 Inhibitor, in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including CNS Tumors - WHO ICTRP (NCT02323880). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323880	A1
262	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-013 - Multi-center, Phase 2, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE™) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) - WHO ICTRP (NCT02314247). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314247	A1
263	Karyopharm Therapeutics Inc. (2014): KCP-330-501 - A Phase 1/2, Multi-Dose, Evaluator-Blinded, Randomized, Vehicle- and Standard of Care-Controlled Dose-Escalation Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Topical Selinexor (KPT-330) in Patients with Diabetic Foot Ulcers (DFU) - WHO ICTRP (ACTRN12614001260617). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001260617	A1
264	Jennifer Woyach (2014): OSU-14087 NCI-2014-01493 - A Dose Escalation Study of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export, and Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02303392). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	A1
265	Bhavana Bhatnagar (2014): NCI-2014-02229 OSU 14089 - Phase 1 Study of Selinexor in Combination With Topoisomerase-II Inhibition in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02299518). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299518	A1
266	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17919 - An Investigator Sponsored Phase 1a/1b Trial of Selinexor in Combination With Irinotecan in Patients With Adenocarcinoma of Stomach and Distal Esophagus - WHO ICTRP (NCT02283359). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff:	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283359	
267	Erasmus University Medical Center (2014): - A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and - WHO ICTRP (NTR4869). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4869	A2
268	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-110 - A Phase 1 Open-label Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, Selinexor (KPT-330) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Ovarian or Endometrial Cancers - WHO ICTRP (NCT02269293). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269293	A1
269	Erasmus MC (2014): EMC-MM-KPT-330-001 - A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and consolidation for patients with progressive or refractory Multiple Myeloma. - SVd - WHO ICTRP (2014-002444-40). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002444-40-NL	A2
270	GSO Global Clinical Research BV (2014): 2014-000526-37 SAIL - An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination With the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Or Refractory AML - WHO ICTRP (NCT02249091). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249091	A1
271	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-008 NCT02088541 2014-000920-26-DE - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) versus Specified Physician's Choice in Patients = 60 Years Old with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation. - SOPRA (Selinexor in Older Patients with Relapsed AML) - WHO ICTRP (2014-000920-26). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000920-26-GB	A1
272	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-005 - A Phase II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Myelodysplastic Syndromes - WHO ICTRP (NCT02228525). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228525	A1
273	Gabrail Cancer Center Research (2014): GCC-003 - Investigator Initiated, Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Poorly Differentiated Lung and Gastroenteropancreatic Tumors - WHO ICTRP (NCT02250885). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250885	A1
274	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-009 2014-001977-15 - A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT02227251). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227251	A1
275	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Initial or Refractory/Relapsed Richters Transformation (RT). - SIRRT (Selinexor in Relapsed/Refractory Richters Transformation) - WHO ICTRP (2014-001240-38). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001240-38-DE	
276	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-006 - A Phase 2, Open-Label Study of the Safety and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Lung, or Esophagus - WHO ICTRP (NCT02213133). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213133	A1
277	University of California, San Francisco (2014): 14-13390 NCI-2014-01936 14552 - Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide - WHO ICTRP (NCT02215161). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161	A1
278	St. Jude Children's Research Hospital (2014): NCI-2014-01704 SELHEM - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - WHO ICTRP (NCT02212561). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212561	A1
279	University of Chicago (2014): NCI-2014-01199 P30CA014599 IRB14-0033 - A Phase I Study of the Combination of a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE), Selinexor With Carfilzomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02199665). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665	A2
280	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17814 - Investigator-Initiated Phase I/II Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02186834). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186834	A2
281	Mohammed Najeeb Al Hallak (2014): NCI-2014-01249 2013-133 P30CA022453 - Phase Ib Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330), Gemcitabine and Nab-Paclitaxel and Phase II Study of Gemcitabine and Selinexor in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer - WHO ICTRP (NCT02178436). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178436	A1
282	GSO Global Clinical Research B.V. (2014): SAIL - An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination with the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) - WHO ICTRP (2014-000526-37). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000526-37-DE	A1
283	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Initial or Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT) - WHO ICTRP	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(NCT02138786). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138786	
284	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-007 - A Multi-Center, Phase-2, Open-Label Study of Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) - WHO ICTRP (NCT02146833). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146833	A1
285	Sheba Medical Center (2014): SHEBA-14-1061-YL-CTIL - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor Combined With Standard Capecitabine Based Chemoradiation as a Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer - WHO ICTRP (NCT02137356). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137356	A1
286	Kari Kendra (2014): OSU-13124 NCI-2014-00676 - A Phase 1 Expansion Cohort Evaluating the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Unresectable Melanoma - WHO ICTRP (NCT02120222). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120222	A1
287	Bhavana Bhatnagar (2014): NCI-2014-00559 OSU-13182 - Phase I Study of Decitabine (Dacogen) and Selinexor (KPT-330) in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02093403). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093403	A1
288	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 13-563 - Phase I Trial of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, KPT-330, in Relapsed Childhood ALL and AML. - WHO ICTRP (NCT02091245). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091245	A1
289	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-008 - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) Versus Specified Physician's Choice in Patients = 60 Years Old With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation - WHO ICTRP (NCT02088541). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088541	A1
290	National University Hospital, Singapore (2014): KPT330-A1 2013/01034 - An Investigator Sponsored Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses Followed by Dose Expansion of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Asian Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT02078349). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078349	A6
291	University Health Network, Toronto (2014): GEMS-001 - Genomic Profiling and Matched Therapy for Recurrent or Metastatic Salivary Gland Neoplasms - WHO ICTRP (NCT02069730). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069730	A1
292	Karyopharm (2014): KCP-330-005 - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(Selinexor) in Patients with Advanced Gynaecologic Malignancies - SIGN - WHO ICTRP (2013-003650-24). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003650-24-DK	
293	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-005 - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE™ Compound KPT-330 (Selinexor) in Patients With Advanced Gynaecologic Malignancies and Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02025985). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025985	A1
294	Karyopharm Therapeutic, Inc. (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients with Recurrent Gliomas - KING - WHO ICTRP (2013-003668-30). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003668-30-DK	A1
295	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients With Recurrent Gliomas - WHO ICTRP (NCT01986348). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986348	A1
296	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-003 - An Open-Label Phase IB Trial To Evaluate the Effects of Food and Formulation on Pharmacokinetics of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Soft-Tissue or Bone Sarcoma - WHO ICTRP (NCT01896505). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896505	A1
297	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (2012): ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial) Number: ISRCTN40571019 AMLM20 EudraCT Number: 2011-000749-19 - A Phase II study assessing the complete remission rate and overall survival of older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome that undergo less intensive treatment - WHO ICTRP (ACTRN12612000848808). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000848808	A1
298	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): - Safety Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Advanced Hematological Cancer (NCT01607892). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607892	A6
299	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): KCP-330-002 - A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT01607905). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607905	A1
300	Cardiff University (UK) (2011): Version 1, November 2010 2011-000749-19 - Leukaemia Lymphoma Research and NCRI Working Group Pick a Winner Programme (LI-1) Trial Trial: Multicentre phase II/III interventional study - WHO ICTRP (ISRCTN40571019). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40571019	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-78 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Hackensack Meridian Health (2020): Pro2020-0369 IST-318 (Other Identifier: Karyopharm) - A Phase 2B Study of Selinexor (KPT-330), in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma Relapsing on Current Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04661137). Stand des Eintrags: 04.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04661137	A2
2	Xia Zhongjun (2022): ATG-010-IIT-MM-005 - Selinexor(ATG-010) Plus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (XVRd) in High Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT05422027). Stand des Eintrags: 16.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05422027	A2
3	Chunyan Sun, MD (2021): ATG-010-IIT-MM-002 - Selinexor in Combination With Chemotherapy to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04877275). Stand des Eintrags: 26.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04877275	A2
4	PETHEMA Foundation (2018): FLAGINEXOR: IST-ESP-000155 - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor (KPT-330) Plus FLAG-Ida for the Treatment of Relapsing/Refractory AML - ClinicalTrials.gov (NCT03661515). Stand des Eintrags: 20.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03661515	A1
5	Li Zhiming (2022): ATG-010-MA-CL-DLBCL-002 - Frontline Selinexor(ATG-010) Plus R-CHOP Therapy for High-risk GCB-subtype Diffuse Large B-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05422066). Stand des Eintrags: 16.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05422066	A1
6	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-005 - A Phase II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT02228525). Stand	A1

	des Eintrags: 09.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02228525	
7	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-310 - An Investigator-Initiated Phase I Study of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Low Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02831686). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831686	A2
8	Georgetown University (2017): 2016-0622 - A Phase 2, Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumor (TET) Progressing After Primary Chemotherapy (SELECT) - ClinicalTrials.gov (NCT03193437). Stand des Eintrags: 25.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03193437	A1
9	Gabrail Cancer Center Research (2014): GCC-003 - Investigator Initiated, Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Poorly Differentiated Lung and Gastroenteropancreatic Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02250885). Stand des Eintrags: 17.09.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02250885	A1
10	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-009 2014-001977-15 (EudraCT Number) - A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT02227251). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02227251	A1
11	National Cancer Institute (NCI) (2019): 200027 20-C-0027 - A Phase I Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT04216329). Stand des Eintrags: 07.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04216329	A1
12	Ida Bruun Kristensen (2021): NMSG 29/21 - Selinexor With Alternating Bortezomib or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04717700). Stand des Eintrags: 25.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04717700	A2
13	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-110 - A Phase 1 Open-label Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, Selinexor (KPT-330) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Ovarian or Endometrial Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT02269293). Stand des Eintrags: 23.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02269293	A2
14	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-008 - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) Versus Specified Physician's Choice in Patients ≥ 60 Years Old With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT02088541). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02088541	A1
15	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0975 NCI-2015-01523 (Other Identifier: NCI CTRP) P50CA100632 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I/II, Study of Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) + Sorafenib in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02530476). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02530476	A1
16	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-005 2013-003650-24 (EudraCT	A1

	Number) - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE™ Compound KPT-330 (Selinexor) in Patients With Advanced Gynaecologic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02025985). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025985	
17	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients With Recurrent Gliomas - ClinicalTrials.gov (NCT01986348). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01986348	A1
18	University Health Network, Toronto (2021): METSSAR - A Phase 1 Study of Metronomic Selinexor in Select Soft Tissue Sarcomas and Split Dosing of Selinexor in All Soft Tissue Sarcomas - ClinicalTrials.gov (NCT04811196). Stand des Eintrags: 08.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04811196	A1
19	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 032017-003 - An Investigator-sponsored, Phase 1/2 Trial of the Oral XPO1 Inhibitor Selinexor (KPT-330) Monotherapy and in Combination With Docetaxel for Previously Treated, Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT03095612). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03095612	A1
20	National Cancer Centre, Singapore (2017): Karyopharm001 - A Phase I Investigator Sponsored Trial of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export / SINE™ Compound and Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03212937). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03212937	A1
21	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-014 - A Phase 2, Open-Label, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Erythropoietin (EPO)-Refractory Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT02431351). Stand des Eintrags: 30.03.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02431351	A1
22	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17814 - Investigator-Initiated Phase I/II Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02186834). Stand des Eintrags: 23.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186834	A2
23	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18150 - Investigator-Initiated Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02402764). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02402764	A1
24	Weill Medical College of Cornell University (2015): 1502015891 - A Phase I Investigator-Initiated Study of Selinexor (KPT-330) Plus RICE in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas - ClinicalTrials.gov (NCT02471911). Stand des Eintrags: 12.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02471911	A1
25	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-011 - A Multi-Center, Phase 1/2, Open-Label Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02389543). Stand des Eintrags: 03.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL:	A2

	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02389543	
26	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): KCP-330-002 - A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT01607905). Stand des Eintrags: 30.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01607905	A1
27	Chunrui Li (2022): CAR CT103A SELINEXOR001 - Phase I Clinical Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) Combined With Selinexor in the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Extramedullary Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT05201118). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05201118	A1
28	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-015 - Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Selinexor (KPT-330), Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Drug - ClinicalTrials.gov (NCT02628704). Stand des Eintrags: 30.03.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628704	A2
29	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-007 - A Phase-2, Open-Label Study of Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) - ClinicalTrials.gov (NCT02146833). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02146833	A1
30	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-003 - An Open-Label Phase IB Trial To Evaluate the Effects of Food and Formulation on Pharmacokinetics of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Soft-Tissue or Bone Sarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT01896505). Stand des Eintrags: 29.08.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01896505	A1
31	National University Hospital, Singapore (2014): KPT330-A1 2013/01034 (Other Identifier: NHG Domain Specific Review Boards (Singapore)) - An Investigator Sponsored Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses Followed by Dose Expansion of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Asian Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02078349). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02078349	A1
32	Mohammed Najeeb Al Hallak (2014): 2013-133 NCI-2014-01249 (Other Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) P30CA022453 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330), Gemcitabine and Nab-Paclitaxel and Phase II Study of Gemcitabine and Selinexor in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02178436). Stand des Eintrags: 17.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02178436	A1
33	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-020 2015-003594-14 (EudraCT Number) - A Phase 2-3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Selinexor (KPT-330) Versus Placebo in Patients With Advanced Unresectable Dedifferentiated Liposarcoma (DDLS) - ClinicalTrials.gov (NCT02606461). Stand des Eintrags: 07.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02606461	A1

34	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): KCP-330-001 - A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE™ Compound KPT-330 in Patients With Advanced Hematological Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT01607892). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01607892	A6
35	Oncotherapeutics (2020): IST-321 - A Pilot Study Examining Selinexor's Ability to Overcome Resistance in Multiple Myeloma Patients Who Are Refractory to Lenalidomide-containing Therapy. - ClinicalTrials.gov (NCT04519476). Stand des Eintrags: 20.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04519476	A6
36	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-501 - Phase 1/2, Multi-Dose, Evaluator-Blinded, Randomized, Vehicle & Standard Of Care-Controlled Dose-Escalation Study To Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics Of Topical Selinexor In Patients With Diabetic Foot Ulcers - ClinicalTrials.gov (NCT02367690). Stand des Eintrags: 24.03.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02367690	A1
37	Kari Kendra (2014): OSU-13124 NCI-2014-00676 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Phase 1 Expansion Cohort Evaluating the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02120222). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02120222	A1
38	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and an Anti-CD38 Monoclonal Antibody (mAb) Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment With Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and an the Anti-CD38 mAb Daratumumab - ClinicalTrials.gov (NCT02336815). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02336815	E2
39	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 13-563 - Phase I Trial of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, KPT-330, in Relapsed Childhood ALL and AML. - ClinicalTrials.gov (NCT02091245). Stand des Eintrags: 04.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02091245	A1
40	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-006 - A Phase 2, Open-Label Study of the Safety and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Lung, or Esophagus - ClinicalTrials.gov (NCT02213133). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02213133	A1
41	National University Hospital, Singapore (2021): CA209-7EL (BMS); IST-313 (KPT) - A Phase I Dose Escalation Study of Selinexor Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced/Metastatic Solid Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT04850755). Stand des Eintrags: 20.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04850755	A1
42	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Initial or Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT) - ClinicalTrials.gov (NCT02138786). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02138786	A1

43	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-017 - A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02343042). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02343042	A1
44	Morten Mau-Soerensen (2018): TET-SEL - A Phase II Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumour (TET) Progressing After Primary Chemotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT03466827). Stand des Eintrags: 15.03.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03466827	A1
45	National Cancer Institute (NCI) (2021): NCI-2021-11337 NCI-2021-11337 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACNS1821 (Other Identifier: Children's Oncology Group) ACNS1821 (Other Identifier: CTEP) U10CA180886 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1/2 Trial of Selinexor (KPT-330) and Radiation Therapy in Newly-Diagnosed Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG) - ClinicalTrials.gov (NCT05099003). Stand des Eintrags: 13.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05099003	A1
46	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-CoV-1001 2020-001411-25 (EudraCT Number) - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Severe COVID-19 Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04349098). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04349098	A1
47	Mayo Clinic (2020): LS1981 NCI-2020-09704 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) LS1981 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) P50CA15083 (Other Identifier: Lymphoma SPORE) - Phase Ib Trial of Low-Dose Selinexor (KPT-330) in Combination With Choline Salicylate (CS) for the Treatment of Patients With Residual/Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) or Histiocytic/Dendritic Cell Neoplasms - ClinicalTrials.gov (NCT04640779). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04640779	A1
48	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-013 - Multi-center, Phase 2, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE™) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) - ClinicalTrials.gov (NCT02314247). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02314247	A1
49	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017): 2016-125 P30CA022453 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1b/2 Investigator Initiated Study of RCHOP in Combination With Selinexor (KPT-330) in B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03147885). Stand des Eintrags: 11.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03147885	A1
50	Juan Du (2021): ATG-010-IIT-MM-004 - Selinexor in Combination With Immunomodulator to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04941937). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04941937	A2
51	Erin Bertino (2015): OSU-14136 NCI-2014-02489 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - An Investigator-Sponsored Phase 2 Study of Single Agent Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02351505). Stand des Eintrags: 16.05.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL:	A1

	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02351505	
52	St. Jude Children's Research Hospital (2017): SELHEM-2 NCI-2014-01704 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Registration Program) - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT03071276). Stand des Eintrags: 22.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03071276	A1
53	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18630 - Phase 1/2 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With High-Dose Melphalan Before Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02780609). Stand des Eintrags: 31.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02780609	A1
54	Erin Bertino (2015): OSU-14152 NCI-2015-01165 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - An Investigator-Sponsored Phase 1/2 Study of Selinexor (KPT-330) and Docetaxel as Second Line Therapy in Patients With Relapsed Squamous Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02536495). Stand des Eintrags: 30.10.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02536495	A1
55	National University Hospital, Singapore (2021): MC01/05/20; IST-325 (KPT) - Phase I Dose Finding Study of Selinexor and Talazoparib in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Followed by Phase II Expansion Cohort Study in Patients With Advanced/ Metastatic Triple Negative Breast Cancers. (START) - ClinicalTrials.gov (NCT05035745). Stand des Eintrags: 05.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05035745	A1
56	Children's Oncology Group (2014): ADVL1414 NCI-2014-02410 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1414 ADVL1414 (Other Identifier: Pediatric Early Phase Clinical Trial Network) ADVL1414 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1 Study of Selinexor (KPT-330), A Selective XPO1 Inhibitor, in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including CNS Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02323880). Stand des Eintrags: 23.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02323880	A1
57	The Lymphoma Academic Research Organisation (2016): SELINDA - A Phase Ib Study of Oral Selinexor in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma Receiving R-DHAOx or R-GDP - ClinicalTrials.gov (NCT02741388). Stand des Eintrags: 07.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02741388	A1
58	Bhavana Bhatnagar (2014): OSU-13182 NCI-2014-00559 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase I Study of Decitabine (Dacogen) and Selinexor (KPT-330) in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02093403). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093403	A1
59	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0640 NCI-2015-00693 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2014-0640 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02419495). Stand des Eintrags: 19.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02419495	A2

60	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-MEL-033 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04768881). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04768881	A1
61	PETHEMA Foundation (2018): GEM- SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial of Selinexor (KPT-330), Bortezomib and Low-dose Dexamethasone Plus Daratumumab (SELIBORDARA) for the Treatment of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03589222). Stand des Eintrags: 04.02.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03589222	A2
62	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients With Triple-class Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04414475). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04414475	E2
63	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-GBM-029 2021-000080-67 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Standard of Care (SoC) Therapy for Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT04421378). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04421378	A1
64	University of Chicago (2015): IRB14-1426 NCI-2015-00997 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB14-1426 (Other Identifier: University of Chicago Comprehensive Cancer Center) P30CA014599 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor (KPT-330) as Single Agent to Eliminate Minimal Residual Disease and Maintain Remission in Patients With AML and High Risk MDS After Allogeneic Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT02485535). Stand des Eintrags: 13.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02485535	A1
65	University of California, San Francisco (2014): 14552 NCI-2014-01936 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 14-13390 14552 (Other Identifier: University of California, San Francisco) - Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide - ClinicalTrials.gov (NCT02215161). Stand des Eintrags: 26.06.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02215161	A1
66	St. Jude Children's Research Hospital (2014): SELHEM NCI-2014-01704 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Registration Program) - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT02212561). Stand des Eintrags: 26.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02212561	A1
67	Jennifer Woyach (2014): OSU-14087 NCI-2014-01493 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Dose Escalation Study of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export, and Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02303392). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02303392	A1

68	Matthew Ingham (2019): AAAS0199 - A Phase I Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor in Combination With the Proteasome Inhibitor Ixazomib for the Treatment of Advanced Sarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT03880123). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03880123	A1
69	GSO Global Clinical Research BV (2015): SENTINEL - An Investigator Initiated Phase 1 Trial To Evaluate mFOLFOX6 With Selinexor (KPT-330), An Oral Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE), In Patients With Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02384850). Stand des Eintrags: 08.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02384850	A1
70	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MF-035 2020-003809-60 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Single Agent Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Treated Myelofibrosis - ClinicalTrials.gov (NCT04562870). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562870	A1
71	GSO Global Clinical Research BV (2014): SAIL 2014-000526-37 (EudraCT Number) - An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination With the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Or Refractory AML - ClinicalTrials.gov (NCT02249091). Stand des Eintrags: 25.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249091	A1
72	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-025 - A Multicenter, Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies in Patients With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT04607772). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04607772	A1
73	Martin Gutierrez (2019): IST: PRO5126 - An Investigator Sponsored Phase I/II Study of Selinexor in Combination With Irinotecan in Adults With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT05177276). Stand des Eintrags: 04.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05177276	A1
74	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MF-034 2020-003883-19 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Combination With Ruxolitinib, in Treatment Naïve Patients With Myelofibrosis - ClinicalTrials.gov (NCT04562389). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562389	A1
75	Weill Medical College of Cornell University (2021): 21-01023225 - Selinexor for Treatment of Light Chain Amyloidosis With Relapsed/Refractory Disease - ClinicalTrials.gov (NCT04984330). Stand des Eintrags: 25.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04984330	A1
76	University of Colorado, Denver (2021): 20-2202.cc P30CA046934 (U.S. NIH Grant/Contract) - Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04925193). Stand des Eintrags: 12.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04925193	A2
77	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2019): GEIS 41 2017-004761-28 (EudraCT Number) - A Multicenter, Phase Ib/II Trial of Selinexor as a Single Agent and in Combination With Imatinib in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) - ClinicalTrials.gov	A1

	(NCT04138381). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04138381	
78	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-030 2020-000605-84 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT04442022). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442022	A1
79	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT) - ClinicalTrials.gov (NCT04256707). Stand des Eintrags: 05.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04256707	A1
80	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2020): GEIS-67 - Phase I/II Randomized Clinical Trial of Selinexor Plus Gemcitabine in Selected Advanced Soft-tissue Sarcoma and Osteosarcoma - ClinicalTrials.gov (NCT04595994). Stand des Eintrags: 17.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04595994	A1
81	Tulane University School of Medicine (2021): IST-342 - A Phase II, Single-Arm, Study of Elotuzumab, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT05170789). Stand des Eintrags: 04.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05170789	A2
82	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-21178 KPT-IST-334 (Other Identifier: Karyopharm Therapeutics) - An Investigator-initiated Phase I Study of SELINEXOR in Combination With Bevacizumab and Atezolizumab in Newly Diagnosed Advanced Hepatocellular Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT05093608). Stand des Eintrags: 24.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05093608	A1
83	US Oncology Research (2021): 20285 IST-337 (Other Identifier: Karyopharm Therapeutics, Inc) - A Phase II Trial of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Combination With Selinexor for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04782687). Stand des Eintrags: 21.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04782687	A1
84	Mamta Parikh (2021): UCDCC#289 NCI-2021-02845 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) UCDCC#289 (Other Identifier: University of California Davis Comprehensive Cancer Center) P30CA093373 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib/II Study of Selinexor Plus Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible or Cisplatin-Refractory Patients With Advanced Urothelial Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04856189). Stand des Eintrags: 30.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04856189	A1
85	National Cancer Institute (NCI) (2022): NCI-2022-05066 NCI-2022-05066 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10505 (Other Identifier: City of Hope Comprehensive Cancer Center LAO) 10505 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186717 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase 1/2 Trial of Selinexor and Temozolomide in Recurrent Glioblastoma - ClinicalTrials.gov (NCT05432804). Stand des Eintrags: 30.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05432804	A1

86	National Cancer Institute (NCI) (2022): NCI-2022-03217 NCI-2022-03217 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10504 (Other Identifier: National Cancer Institute LAO) 10504 (Other Identifier: CTEP) - A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Selinexor in Alveolar Soft Part Sarcoma (AXIOM) - ClinicalTrials.gov (NCT05333458). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05333458	A1
87	University of Utah (2018): HCI114354 - A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Selinexor in Patients With Myelofibrosis Refractory or Intolerant to JAK1/2 Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03627403). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627403	A1
88	Sheba Medical Center (2014): SHEBA-14-1061-YL-CTIL - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor Combined With Standard Capecitabine Based Chemoradiation as a Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02137356). Stand des Eintrags: 03.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02137356	A1
89	Academic and Community Cancer Research United (2021): ACCRU-MY-1901 NCI-2020-13697 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ACCRU-MY-1901 (Other Identifier: Academic and Community Cancer Research United) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Open Label, Phase 2, Single-Arm Study of Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for High-Risk, Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Have Received 1 - 3 Prior Lines of Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04756401). Stand des Eintrags: 22.07.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04756401	A2
90	Mayo Clinic (2021): MC1882 NCI-2021-01268 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC1882 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase 1/2 Trial of Selinexor in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone ± Carfilzomib for Patients With Proteasome-Inhibitor and Immunomodulatory Drug Refractory Multiple Myeloma (SCOPE) - ClinicalTrials.gov (NCT04764942). Stand des Eintrags: 07.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04764942	A2
91	Weill Medical College of Cornell University (2021): 20-12023093 - A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor in Combination With Clarithromycin, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04843579). Stand des Eintrags: 24.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04843579	A2
92	University Health Network, Toronto (2017): SAR-002 - A Phase 1b Trial of Selinexor Plus Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas (STS) - ClinicalTrials.gov (NCT03042819). Stand des Eintrags: 09.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03042819	A1
93	St. Jude Children's Research Hospital (2021): SELCLAX NCI-2021-03435 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Registration Program) - A Phase I and Expansion Cohort Study of Selinexor and Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric and Young Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT04898894). Stand des Eintrags: 20.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04898894	A1
94	Wake Forest University Health Sciences (2016): IRB00039092 NCI-2016-00951	A1

	(Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CCCWFU 22316 (Other Identifier: Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University) P30CA012197 (U.S. NIH Grant/Contract) - An Investigator-Sponsored Randomized Phase II Study of Selinexor in Combination With Induction/Consolidation Therapy in Acute Myeloid Leukemia Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02835222). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02835222	
95	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-CoV-1002 - A Phase 2 Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Activity and Safety of Two Regimens of Low Dose Oral Selinexor in Patients With Moderate or Severe COVID-19 - ClinicalTrials.gov (NCT04355676). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04355676	A1
96	Karyopharm Therapeutics Inc (2018): KCP-330-024 ENGOT-EN5 (Other Identifier: European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups) BGOG-EN5 (Other Identifier: Belgium and Luxembourg Gynaecological Oncology Group) 2017-000607-25 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance With Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03555422). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03555422	A1
97	Bhavana Bhatnagar (2014): OSU 14089 NCI-2014-02229 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase 1 Study of Selinexor in Combination With Topoisomerase-II Inhibition in Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02299518). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02299518	A1
98	European Myeloma Network (2021): EMN29 - A Phase 3 Randomized, Open-label Trial of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT05028348). Stand des Eintrags: 04.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05028348	A2
99	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT03110562). Stand des Eintrags: 24.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03110562	A2
100	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-CRC-041 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations - ClinicalTrials.gov (NCT04854434). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04854434	A1
101	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17919 - An Investigator Sponsored Phase 1a/1b Trial of Selinexor in Combination With Irinotecan in Patients With Adenocarcinoma of Stomach and Distal Esophagus - ClinicalTrials.gov (NCT02283359). Stand des Eintrags: 15.01.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283359	A1
102	University of Chicago (2015): IRB15-0412 NCI-2015-01647 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB15-0412 (Other Identifier: University of Chicago Comprehensive Cancer Center) P30CA014599 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I Investigator Sponsored Study to Assess the Tolerability	A1

	and Efficacy of Selinexor in Combination With High Dose Cytarabine (HiDAC) and Mitoxantrone Chemotherapy for Remission Induction in Acute Myelogenous Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT02573363). Stand des Eintrags: 08.04.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573363	
103	Washington University School of Medicine (2015): 201505084 - An Investigator Sponsored Phase I/II Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02416908). Stand des Eintrags: 13.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02416908	A1
104	University of Chicago (2014): IRB14-0033 NCI-2014-01199 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB14-0033 (Other Identifier: University of Chicago) P30CA014599 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Study of the Combination of a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE), Selinexor With Carfilzomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02199665). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02199665	A2
105	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18157 - A Phase 1 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With Daunorubicin and Cytarabine in Patients With Previously Untreated Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT02403310). Stand des Eintrags: 19.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02403310	A1
106	Li Zheng (2021): ATG-010-IIT-MM-001 - Phase Ib/II Study of ATG-010 in Combination With Thalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT04891744). Stand des Eintrags: 18.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04891744	A2
107	Michael Byrne (2019): VICC HEM 1755 NCI-2019-02953 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - An Investigator-Sponsored Phase Ib Trial of Venetoclax and SINE: Selective Inhibition of Nuclear Export in Patients With High Risk Hematologic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03955783). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03955783	A2
108	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2019EX023 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT03850704). Stand des Eintrags: 22.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03850704	A6
109	Antengene Corporation (2022): ATG-008&010-DLBCL-001 - An Open Label, Phase Ib Study of ATG-010 in Combination With ATG-008 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT05354362). Stand des Eintrags: 29.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05354362	A1
110	Antengene Corporation (2019): ATG-010-DLBCL-001 - An Open-label and Single Arm Study of ATG-010 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT03992339). Stand des Eintrags: 21.07.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992339	A1
111	Antengene Corporation (2022): ATG-010-B-NBL-002 - A Single-arm, Phase I/II Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of ATG-010 in Combination With Lenalidomide and Rituximab (R2) in Adult Patients With Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL Who Are Ineligible for High-dose	A1

	Chemotherapy (HDC) or Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) - ClinicalTrials.gov (NCT05265975). Stand des Eintrags: 04.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05265975	
112	Antengene Corporation (2019): ATG-010-MM-001 - An Open-Label, Single-Arm Study of ATG-010 Plus Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Refractory to Prior Treatment With Immunomodulatory Agents and Proteasome Inhibitor - ClinicalTrials.gov (NCT03944057). Stand des Eintrags: 24.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03944057	E2
113	Antengene Corporation (2021): ATG-010-MM-002 - A Phase III Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT04939142). Stand des Eintrags: 30.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04939142	A2
114	Antengene Corporation (2020): ATG-010-TN/K-001 - A Single Arm, Open-label, and Multi-center Study to Evaluate the Safety and Primary Efficacy of ATG-010 Combined With Chemotherapy Sequential With ATG-010 Monotherapy Maintenance in Patients of Relapsed/Refractory Peripheral T- and NK/T-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04425070). Stand des Eintrags: 22.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04425070	A1
115	Qi Zhou (2021): CQGOG0401 - A Multi-center Clinical Study to Evaluate Dual mTORC1/2 Inhibitor (ATG 008) or Selective Inhibitor of Nuclear Export Compound (ATG-010) in Combination With Chemotherapy in Patients With Relapsed or Metastatic Ovarian Cancer, Endometrial Cancer, and Cervical Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04998760). Stand des Eintrags: 10.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04998760	A1
116	University Health Network, Toronto (2014): GEMS-001 - Genomic Profiling and Matched Therapy for Recurrent or Metastatic Salivary Gland Neoplasms - ClinicalTrials.gov (NCT02069730). Stand des Eintrags: 21.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02069730	A1
EUCTR		
117	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - EU-CTR (2020-001411-25). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001411-25	A1
118	Erasmus MC (2014): EMC-MM-KPT-330-001 - A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and consolidation for patients with progressive or refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2014-002444-40). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002444-40	A1
119	Karyopharm Therapeutics Inc. (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT). - EU-CTR (2014-001240-38). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001240-38	A1
120	Department of Oncology Rigshospitalet (2016): TET-SEL - A phase II study of	A1

	selinexor (KPT-330) in patients with advanced thymic epithelial tumour (TET) progressing after primary chemotherapy. - EU-CTR (2016-002612-40). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002612-40	
121	Karyopharm Therapeutics Inc. (2021): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). - EU-CTR (2021-000617-16). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000617-16	A1
122	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-009 - Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - EU-CTR (2014-001977-15). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15	A1
123	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-008 - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) versus Specified Physician's Choice in Patients ≥ 60 Years Old with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation. - EU-CTR (2014-000920-26). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000920-26	A1
124	European Myeloma Network (2021): EMN29 - A PHASE 3 RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL OF SELINEXOR, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (SPd) VERSUS ELOTUZUMAB, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (EloPd) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) - EU-CTR (2021-001691-41). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001691-41	A2
125	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR (2020-000821-22). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000821-22	E2
126	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2017): KCP-330-020 - A Phase 2-3 Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Selinexor (KPT-330) versus Placebo in Patients with Advanced Unresectable Dedifferentiated Liposarcoma (DDLS) - EU-CTR (2015-003594-14). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003594-14	A1
127	Karyopharm Therapeutics Inc. (2018): KCP-330-024 - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - EU-CTR (2017-000607-25). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000607-25	A1
128	Grupo Español de Investigación en Sarcomas (2019): GEIS41 - A multicenter, phase Ib/II trial of selinexor in combination with imatinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GISTs) - EU-CTR (2017-004761-28). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

	search/search?query=eudract_number:2017-004761-28	
129	Karyopharm Therapeutic, Inc. (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients with Recurrent Gliomas - EU-CTR (2013-003668-30). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003668-30	A1
130	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-DLBCL-030 - A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL) - EU-CTR (2020-000605-84). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000605-84	A1
131	Karyopharm Therapeutics Inc. (2016): KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - EU-CTR (2016-003094-18). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	E2
132	GSO Global Clinical Research B.V. (2014): SAIL - Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed Or Refractory AML - EU-CTR (2014-000526-37). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000526-37	A1
133	Karyopharm Therapeutics Inc. (2021): XPORT-MF-035 - A phase 2, randomized, open-label, multicenter study to evaluate safety and efficacy of single agent selinexor versus treatment of physician's choice in patients with previously treated myelofibrosis - EU-CTR (2020-003809-60). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003809-60	A1
134	HOVON Foundation (2015): HOVON103AMLSelinexor - A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged >= 66 years . - EU-CTR (2014-001876-75). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001876-75	A1
135	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - EU-CTR (2016-003957-14). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003957-14	A2
136	Fundación PETHEMA (2018): GEM-SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma - EU-CTR (2017-002326-21). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	A2
137	Cardiff University (2011): SPON934-11 - Bloodwise and NCRI Working Group Pick a Winner Programme (LI-1) Trial - EU-CTR (2011-000749-19). [Zugriff:	A1

	26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000749-19	
138	Karyopharm (2014): KCP-330-005 - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 (Selinexor) in Patients with Advanced Gynaecologic Malignancies - EU-CTR (2013-003650-24). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003650-24	A1
139	Odense University Hospital (2021): NMSG29/21 - Selinexor with alternating bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - EU-CTR (2020-006060-89). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006060-89	A1
140	FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (2022): PTCLS-IDE - Pilot phase II study of Selinexor in combination with Ifosfamide, Etoposide and Dexamethasone (SIDE) in patients with relapsed or refractory Peripheral T-cell Lymphomas. - EU-CTR (2021-006229-23). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006229-23	A1
141	University of Leeds (2017): HM17/95228 - A randomised phase II trial of Selinexor, cyclophosphamide and prednisolone vs cyclophosphamide and prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients - EU-CTR (2017-001736-19). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001736-19	A2
142	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2021): MK-7684A-004 - A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7684A (MK-7684 [Vibostolimab] with MK-3475 [Pembrolizumab] Coformulation) in Participants with Relapsed or Refractory Hematological Malignancies - EU-CTR (2021-001700-15). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001700-15	A2
ICTRP		
143	Antengene Corporation (2022): ATG-008&010-DLBCL-001 - An Open Label, Phase ?b Study of ATG-010 in Combination With ATG-008 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - WHO ICTRP (NCT05354362). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05354362	A1
144	Beijing Friendship Hospital (2022): Selinexor;Dexamethasone;CAEBV - Selinexol Combined With Dexamethasone in the Treatment of CAEBV - WHO ICTRP (NCT05347381). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05347381	A1
145	National Cancer Institute (NCI) (2022): 10504 NCI-2022-03217 - A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Selinexor in Alveolar Soft Part Sarcoma (AXIOM) - WHO ICTRP (NCT05333458). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05333458	A1
146	The First Affiliated Hospital of Soochow University (2022): R/R B-NHL 01 - Clinical Study of the Efficacy and Safety of XPO-1 Inhibitors in Combination With CAR-T Cells in Relapsed Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05322330). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff:	A1

	26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05322330	
147	European Myeloma Network (2022): EMN29 2021-001691-41-ES NCT05028348 - A PHASE 3 RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL OF SELINEXOR, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (SPd) VERSUS ELOTUZUMAB, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (EloPd) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) - WHO ICTRP (2021-001691-41). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001691-41-GR	A2
148	Antengene Corporation (2022): ATG-010-B-NBL-002 - A Single-arm, Phase ?/? Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of ATG-010 in Combination With Lenalidomide and Rituximab (R2) in Adult Patients With Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL Who Are Ineligible for High-dose Chemotherapy (HDC) or Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) - WHO ICTRP (NCT05265975). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05265975	A1
149	Chunrui Li (2022): CAR CT103A SELINEXOR001 - Phase I Clinical Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) Combined With Selinexor in the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Extramedullary Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT05201118). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201118	A1
150	Odense University Hospital (2021): 2020-006060-89-DK NMSG29/21 - Selinexor with alternating bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - SABLe - WHO ICTRP (2020-006060-89). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006060-89-NO	A1
151	National Cancer Institute (NCI) (2021): U10CA180886 NCI-2021-11337 ACNS1821 - A Phase 1/2 Trial of Selinexor (KPT-330) and Radiation Therapy in Newly-Diagnosed Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) and H3 K27M-Mutant High-Grade Glioma (HGG) - WHO ICTRP (NCT05099003). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05099003	A1
152	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2021): MCC-21178 KPT-IST-334 - An Investigator-initiated Phase I Study of SELINEXOR in Combination With Bevacizumab and Atezolizumab in Newly Diagnosed Advanced Hepatocellular Carcinoma - WHO ICTRP (NCT05093608). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05093608	A1
153	Tulane University School of Medicine (2021): IST-342 - A Phase II, Single-Arm, Study of Elotuzumab, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT05170789). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05170789	A2
154	Australasian Myeloma Research Consortium (2021): AMaRC 20-02 - A single arm, open-label study of efficacy and safety of the Exportin 1 inhibitor selinexor in relapsed/refractory CNS Lymphoma and in relapsed/refractory CNS Myeloma - WHO ICTRP (ACTRN12621001361897). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001361897	A1
155	Karyopharm Therapeutics Inc. (2021): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different	A1

	Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). - WHO ICTRP (2021-000617-16). Stand des Eintrags: 02.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000617-16-GR	
156	European Myeloma Network (2021): EMN29 - A Phase 3 Randomized, Open-label Trial of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP (NCT05028348). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05028348	A2
157	Qi Zhou (2021): CQGOG0401 - A Multi-center Clinical Study to Evaluate Dual mTORC1/2 Inhibitor (ATG 008) or Selective Inhibitor of Nuclear Export Compound (ATG-010) in Combination With Chemotherapy in Patients With Relapsed or Metastatic Ovarian Cancer, Endometrial Cancer, and Cervical Cancer - WHO ICTRP (NCT04998760). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04998760	A1
158	Weill Medical College of Cornell University (2021): 21-01023225 - Selinexor for Treatment of Light Chain Amyloidosis With Relapsed/Refractory Disease - WHO ICTRP (NCT04984330). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04984330	A1
159	Jiangsu Province Hospital (7-19): - A real-world study on the efficacy and safety of selinesol combined with pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma with extramedullary lesions - WHO ICTRP (ChiCTR2100048954). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048954	A2
160	Juan Du (2021): ATG-010-IIT-MM-004 - Selinexor in Combination With Immunomodulator to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - WHO ICTRP (NCT04941937). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941937	A2
161	Antengene Corporation (2021): ATG-010-MM-002 - A Phase III Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP (NCT04939142). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939142	A2
162	University of Colorado, Denver (2021): 20-2202.cc P30CA046934 - Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04925193). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925193	A2
163	St. Jude Children's Research Hospital (2021): SELCLAX NCI-2021-03435 - A Phase I and Expansion Cohort Study of Selinexor and Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric and Young Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT04898894). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04898894	A1
164	Li Zheng (2021): ATG-010-IIT-MM-001 - Phase Ib/II Study of ATG-010 in Combination With Thalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04891744). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04891744	A2

165	Chunyan Sun, MD (2021): ATG-010-IIT-MM-002 - Selinexor in Combination With Chemotherapy to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - WHO ICTRP (NCT04877275). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877275	A2
166	Mamta Parikh (2021): P30CA093373 NCI-2021-02845 UCDCC#289 - A Phase Ib/II Study of Selinexor Plus Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible or Cisplatin-Refractory Patients With Advanced Urothelial Carcinoma - WHO ICTRP (NCT04856189). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856189	A1
167	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-CRC-041 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations - WHO ICTRP (NCT04854434). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854434	A1
168	National University Hospital, Singapore (2021): CA209-7EL (BMS); IST-313 (KPT) - A Phase I Dose Escalation Study of Selinexor Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced/Metastatic Solid Malignancies - WHO ICTRP (NCT04850755). Stand des Eintrags: 02.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850755	A1
169	Weill Medical College of Cornell University (2021): 20-12023093 - A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor in Combination With Clarithromycin, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04843579). Stand des Eintrags: 03.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843579	A2
170	US Oncology Research (2021): 20285 IST-337 - A Phase II Trial of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Combination With Selinexor for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04782687). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782687	A1
171	National University Hospital, Singapore (2021): MC01/05/20; IST-325 (KPT) - Phase I Dose Finding Study of Selinexor and Talazoparib in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Followed by Phase II Expansion Cohort Study in Patients With Advanced/ Metastatic Triple Negative Breast Cancers. (START) - WHO ICTRP (NCT05035745). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035745	A1
172	Karyopharm Therapeutics Inc (2021): XPORT-MEL-033 - A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT04768881). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768881	A1
173	Mayo Clinic (2021): NCI-2021-01268 P30CA015083 MC1882 - Phase 1/2 Trial of Selinexor in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone ± Carfilzomib for Patients With Proteasome-Inhibitor and Immunomodulatory Drug Refractory Multiple Myeloma (SCOPE) - WHO ICTRP (NCT04764942). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764942	A2
174	Odense University Hospital (2021): NMSG29/21 - Selinexor with alternating bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial -	A1

	SABLe - WHO ICTRP (2020-006060-89). Stand des Eintrags: 01.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006060-89-DK	
175	University Health Network, Toronto (2021): METSSAR - A Phase 1 Study of Metronomic Selinexor in Select Soft Tissue Sarcomas and Split Dosing of Selinexor in All Soft Tissue Sarcomas - WHO ICTRP (NCT04811196). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811196	A1
176	Ida Bruun Kristensen (2021): NMSG 29/21 - Selinexor With Alternating Bortezomib or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (SABLe): An Investigator Sponsored Trial - WHO ICTRP (NCT04717700). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04717700	A2
177	Academic and Community Cancer Research United (2021): NCI-2020-13697 P30CA015083 ACCRU-MY-1901 - Open Label, Phase 2, Single-Arm Study of Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for High-Risk, Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Have Received 1 - 3 Prior Lines of Therapy - WHO ICTRP (NCT04756401). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756401	A2
178	Hackensack Meridian Health (2020): Pro2020-0369 IST-318 - A Phase 2B Study of Selinexor (KPT-330), in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma Relapsing on Current Therapy - WHO ICTRP (NCT04661137). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04661137	A2
179	Mayo Clinic (2020): NCI-2020-09704 P50CA15083 LS1981 P30CA015083 - Phase Ib Trial of Low-Dose Selinexor (KPT-330) in Combination With Choline Salicylate (CS) for the Treatment of Patients With Residual/Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) or Histiocytic/Dendritic Cell Neoplasms - WHO ICTRP (NCT04640779). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640779	A1
180	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-025 - A Multicenter, Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies in Patients With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT04607772). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04607772	A1
181	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2020): GEIS-67 - Phase I/II Randomized Clinical Trial of Selinexor Plus Gemcitabine in Selected Advanced Soft-tissue Sarcoma and Osteosarcoma - WHO ICTRP (NCT04595994). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595994	A1
182	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 2020-003883-19 XPORT-MF-034 - A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Combination With Ruxolitinib, in Treatment Naïve Patients With Myelofibrosis - WHO ICTRP (NCT04562389). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562389	A1
183	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MF-035 2020-003809-60 - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Single Agent Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Treated Myelofibrosis - WHO ICTRP (NCT04562870). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL:	A1

	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562870	
184	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2020): Peter Mac ID 20/135 - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART Study. - WHO ICTRP (NCT04534725). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534725	A1
185	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study. Arm 1: Effect of daily Interferon-alpha on cancer patients without known positive contact with COVID-19. - WHO ICTRP (ACTRN12620000843954). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000843954	A1
186	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study. - WHO ICTRP (ACTRN12620000842965). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000842965	A1
187	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study. - WHO ICTRP (ACTRN12620000841976). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000841976	A1
188	Peter MacCallum Cancer Centre (2020): nil known - COVID-19 Prevention and Treatment in Cancer; a Sequential Multiple Assignment Randomised Trial; C-SMART study - WHO ICTRP (ACTRN12620000844943). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000844943	A1
189	Oncotherapeutics (2020): IST-321 - A Pilot Study Examining Selinexor's Ability to Overcome Resistance in Multiple Myeloma Patients Who Are Refractory to Lenalidomide-containing Therapy. - WHO ICTRP (NCT04519476). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519476	A6
190	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-DLBCL-030 2020-000605-84 - A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) With or Without Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (RR DLBCL) - WHO ICTRP (NCT04442022). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442022	A1
191	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients With Triple-class Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT04414475). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414475	E2
192	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 2021-000080-67 XPORT-GBM-029 - A Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Standard of Care (SoC) Therapy for Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma - WHO ICTRP (NCT04421378). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421378	A1
193	Antengene Corporation (2020): ATG-010-TN/K-001 - A Single Arm, Open-label,	A1

	and Multi-center Study to Evaluate the Safety and Primary Efficacy of ATG-010 Combined With Chemotherapy Sequential With ATG-010 Monotherapy Maintenance in Patients of Relapsed/Refractory Peripheral T- and NK/T-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT04425070). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425070	
194	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-MM-028 - A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (2020-000821-22). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000821-22-GR	E2
195	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): XPORT-CoV-1002 - A Phase 2 Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Activity and Safety of Two Regimens of Low Dose Oral Selinexor in Patients With Moderate or Severe COVID-19 - WHO ICTRP (NCT04355676). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04355676	A1
196	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 2020-001411-25 XPORT-CoV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (NCT04349098). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349098	A1
197	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): 2020-001411-25-AT XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - Low Dose Oral Selinexor in Patients with Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (2020-001411-25). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-GB	A1
198	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): 2020-001411-25-DE XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (2020-001411-25). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-AT	A1
199	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): XPORT-COV-1001 - A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection - WHO ICTRP (2020-001411-25). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-DE	A1
200	Australian Leukeamia and Lymphoma Group (ALLG) (2020): ALLG MM23 - An ALLG phase 3 randomised trial of Selinexor and Lenalidomide - versus Lenalidomide maintenance post Autologous Stem Cell Transplant for patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (ACTRN12620000291987). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000291987	A2
201	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): KCP-330-027 - Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different	A1

	Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT) - WHO ICTRP (NCT04256707). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707	
202	National Cancer Institute (NCI) (2019): 20-C-0027 200027 - A Phase I Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma - WHO ICTRP (NCT04216329). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216329	A1
203	Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (2019): 2017-004761-28 GEIS 41 - A Multicenter, Phase Ib/II Trial of Selinexor as a Single Agent and in Combination With Imatinib in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) - WHO ICTRP (NCT04138381). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138381	A1
204	Antengene Corporation (2019): ATG-010-DLBCL-001 - An Open-label and Single Arm Study of ATG-010 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT03992339). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992339	A1
205	Michael Byrne (2019): NCI-2019-02953 VICC HEM 1755 - An Investigator-Sponsored Phase Ib Trial of Venetoclax and SINE: Selective Inhibition of Nuclear Export in Patients With High Risk Hematologic Malignancies - WHO ICTRP (NCT03955783). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783	A2
206	Antengene Corporation (2019): ATG-010-MM-001 - An Open-Label, Single-Arm Study of ATG-010 Plus Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Refractory to Prior Treatment With Immunomodulatory Agents and Proteasome Inhibitor - WHO ICTRP (NCT03944057). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944057	E2
207	Grupo Español de Investigación en Sarcomas (2019): GEIS41 - A multicenter, phase Ib/II trial of selinexor in combination with imatinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GISTs) - WHO ICTRP (2017-004761-28). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004761-28-ES	A1
208	Matthew Ingham (2019): AAAS0199 - A Phase I Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor in Combination With the Proteasome Inhibitor Ixazomib for the Treatment of Advanced Sarcoma - WHO ICTRP (NCT03880123). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880123	A1
209	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2019EX023 - Single Patient Use of Selinexor and Dexamethasone for a Patient With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03850704). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850704	A6
210	Multiple Myeloma Research Consortium (2018): MyDRUG (MMRC-085) - Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG) (Genomics Guided Multi-arm Trial of Targeted Agents Alone or in Combination With a Backbone Regimen) - WHO ICTRP (NCT03732703). Stand des Eintrags: 02.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL:	A1

	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	
211	University of Utah (2018): HCI114354 - A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Selinexor in Patients With Myelofibrosis Refractory or Intolerant to JAK1/2 Inhibitors - WHO ICTRP (NCT03627403). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627403	A1
212	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2018): - A multicenter, open-label, non-controlled, dose-escalation study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma (ONO-7705-01) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184037). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184037	A6
213	PETHEMA Foundation (2018): FLAGINEXOR: IST-ESP-000155- An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor (KPT-330) Plus FLAG-Ida for the Treatment of Relapsing/Refractory AML - WHO ICTRP (NCT03661515). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661515	A1
214	UZLEUVEN/BGOG (2018): 2017-000607-25-BE BGOG-EN5/ENGOT-EN5/SIENDO - An Investigator-Sponsored Randomized Phase III Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - BGOG-EN5/ENGOT-EN5/SIENDO - WHO ICTRP (2017-000607-25). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000607-25-ES	A1
215	PETHEMA Foundation (2018): GEM- SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial of Selinexor (KPT-330), Bortezomib and Low-dose Dexamethasone Plus Daratumumab (SELIBORDARA) for the Treatment of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03589222). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589222	A2
216	Karyopharm Therapeutics Inc (2018): BGOG-EN5 2017-000607-25 ENGOT-EN5 KCP-330-024 - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance With Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - WHO ICTRP (NCT03555422). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03555422	A1
217	University of Leeds (2018): 2017-001736-19 36466 - A randomised phase II trial of selinexor, cyclophosphamide and prednisone vs cyclophosphamide and prednisone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients - WHO ICTRP (ISRCTN15028850). Stand des Eintrags: 01.07.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15028850	A2
218	Morten Mau-Soerensen (2018): TET-SEL - A Phase II Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumour (TET) Progressing After Primary Chemotherapy. - WHO ICTRP (NCT03466827). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466827	A1
219	Fundación PETHEMA (2018): GEM-SELIBORDARA - An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma - GEM-SELIBORDARA - WHO ICTRP (2017-002326-21). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL:	A2

	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002326-21-ES	
220	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-009 Version 9 dated 02/Jul/2018 - SADAL: A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/010783). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010783	A1
221	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 version 4.0 17/August/2018 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-LabelStudy Of Selinexor, Bortezomib, AND - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010561). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010561	A2
222	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-024BGOG-EN5/ENGOT-EN5/SIEND - A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer - SIENDO/ENGOT-EN5 - WHO ICTRP (2017-000607-25). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000607-25-BE	A1
223	University of Leeds (2017): HM17/95228 - A randomised phase II trial of Selinexor, cyclophosphamide and prednisolone vs cyclophosphamide and prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients - MUK Twelve - WHO ICTRP (2017-001736-19). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001736-19-GB	A2
224	National Cancer Centre, Singapore (2017): Karyopharm001 - A Phase I Investigator Sponsored Trial of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export / SINE™ Compound and Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03212937). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212937	A1
225	Georgetown University (2017): 2016-0622 - A Phase 2, Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumor (TET) Progressing After Primary Chemotherapy (SELECT) - WHO ICTRP (NCT03193437). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193437	A1
226	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017): 2016-125 P30CA022453 - A Phase 1b/2 Investigator Initiated Study of RCHOP in Combination With Selinexor (KPT-330) in B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03147885). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147885	A1
227	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP (NCT03110562). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110562	A2
228	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 032017-003 - An Investigator-sponsored, Phase 1/2 Trial of the Oral XPO1 Inhibitor Selinexor (KPT-330) Monotherapy and in Combination With Docetaxel for Previously Treated, Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT03095612). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095612	A1
229	St. Jude Children's Research Hospital (2017): SELHEM-2 NCI-2014-01704 - A	A1

	Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - WHO ICTRP (NCT03071276). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071276	
230	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 2016-003957-14-HU - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - BOSTON - WHO ICTRP (2016-003957-14). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-BE	A2
231	University Health Network, Toronto (2017): SAR-002 - A Phase 1b Trial of Selinexor Plus Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas (STS) - WHO ICTRP (NCT03042819). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03042819	A1
232	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - BOSTON - WHO ICTRP (2016-003957-14). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-HU	A2
233	Karyopharm Therapeutics Inc. (2016): NCT02336815 KCP-330-012 - A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab - STORM - WHO ICTRP (2016-003094-18). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE	E2
234	Department of Oncology Rigshospitalet (2016): TET-SEL - A phase II study of selinexor (KPT-330) in patients with advanced thymic epithelial tumour (TET) progressing after primary chemotherapy. - Thymoma - WHO ICTRP (2016-002612-40). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002612-40-DK	A1
235	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-310 - An Investigator-Initiated Phase I Study of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Low Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02831686). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831686	A2
236	Wake Forest University Health Sciences (2016): CCCWFU 22316 NCI-2016-00951 P30CA012197 IRB00039092 - An Investigator-Sponsored Randomized Phase II Study of Selinexor in Combination With Induction/Consolidation Therapy in Acute Myeloid Leukemia Patients - WHO ICTRP (NCT02835222). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835222	A1
237	HOVON Data Center (2016): - A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged ¡Ý 66 years . - WHO ICTRP (NTR5902). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5902	A1

238	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18630 - Phase 1/2 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With High-Dose Melphalan Before Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02780609). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780609	A1
239	The Lymphoma Academic Research Organisation (2016): SELINDA - A Phase Ib Study of Oral Selinexor in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma Receiving R-DHAOx or R-GDP - WHO ICTRP (NCT02741388). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741388	A1
240	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-015 - Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Selinexor (KPT-330), Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Drug - WHO ICTRP (NCT02628704). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628704	A2
241	Karyopharm Therapeutic, Inc. (2015): 2013-003668-30-DK KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients with Recurrent Gliomas - KING - WHO ICTRP (2013-003668-30). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003668-30-NL	A1
242	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): 2015-003594-14 KCP-330-020 - A Phase 2-3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Selinexor (KPT-330) Versus Placebo in Patients With Advanced Unresectable Dedifferentiated Liposarcoma (DDLS) - WHO ICTRP (NCT02606461). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606461	A1
243	University of Chicago (2015): P30CA014599 IRB15-0412 NCI-2015-01647 - Phase I Investigator Sponsored Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor in Combination With High Dose Cytarabine (HiDAC) and Mitoxantrone Chemotherapy for Remission Induction in Acute Myelogenous Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT02573363). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573363	A1
244	HOVON Foundation (2015): MEC2015-521 HOVON103AMLSelinexor - A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) in patients aged >= 66 years . - WHO ICTRP (2014-001876-75). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001876-75-NL	A1
245	Erin Bertino (2015): NCI-2015-01165 OSU-14152 - An Investigator-Sponsored Phase 1/2 Study of Selinexor (KPT-330) and Docetaxel as Second Line Therapy in Patients With Relapsed Squamous Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT02536495). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536495	A1
246	M.D. Anderson Cancer Center (2015): NCI-2015-01523 2014-0975 P50CA100632 - Phase I/II, Study of Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) + Sorafenib in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02530476). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530476	A1

247	University of Chicago (2015): NCI-2015-00997 P30CA014599 IRB14-1426- Phase I Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Selinexor (KPT-330) as Single Agent to Eliminate Minimal Residual Disease and Maintain Remission in Patients With AML and High Risk MDS After Allogeneic Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT02485535). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02485535	A1
248	Weill Medical College of Cornell University (2015): 1502015891 - A Phase I Investigator-Initiated Study of Selinexor (KPT-330) Plus RICE in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas - WHO ICTRP (NCT02471911). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471911	A1
249	Canadian Cancer Trials Group (2015): LY17 - A Multi-Stage Randomized Phase II Study of Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02436707). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436707	A1
250	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-014 - A Phase 2, Open-Label, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Erythropoietin (EPO)-Refractory Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - WHO ICTRP (NCT02431351). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431351	A1
251	M.D. Anderson Cancer Center (2015): NCI-2015-00693 2014-0640 - Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies - WHO ICTRP (NCT02419495). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	A2
252	Washington University School of Medicine (2015): 201505084 - An Investigator Sponsored Phase I/II Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02416908). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02416908	A1
253	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18157 - A Phase 1 Investigator Sponsored Study of Selinexor in Combination With Daunorubicin and Cytarabine in Patients With Previously Untreated Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02403310). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403310	A1
254	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18150 - Investigator-Initiated Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02402764). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402764	A1
255	Karyopharm Therapeutics, Inc (2015): KCP-330-011 - A Multi-Center, Phase 1/2, Open-Label Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02389543). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389543	A2
256	GSO Global Clinical Research BV (2015): SENTINEL - An Investigator Initiated Phase 1 Trial To Evaluate mFOLFOX6 With Selinexor (KPT-330), An Oral	A1

	Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE), In Patients With Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT02384850). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384850	
257	Karyopharm Therapeutics, Inc (2015): KCP-330-501 - Phase 1/2, Multi-Dose, Evaluator-Blinded, Randomized, Vehicle & Standard Of Care-Controlled Dose-Escalation Study To Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics Of Topical Selinexor In Patients With Diabetic Foot Ulcers - WHO ICTRP (NCT02367690). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367690	A1
258	Erin Bertino (2015): NCI-2014-02489 OSU-14136 - An Investigator-Sponsored Phase 2 Study of Single Agent Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT02351505). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351505	A1
259	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-017 - A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02343042). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	A1
260	Karyopharm Therapeutics Inc. (2014): KCP-330-013 - A Multi-center, Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T cell Lymphoma (CTCL) - WHO ICTRP (ACTRN12614001328662). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001328662	A1
261	Children's Oncology Group (2014): ADVL1414 NCI-2014-02410 UM1CA097452 - A Phase 1 Study of Selinexor (KPT-330), A Selective XPO1 Inhibitor, in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including CNS Tumors - WHO ICTRP (NCT02323880). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323880	A1
262	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-013 - Multi-center, Phase 2, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE™) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) - WHO ICTRP (NCT02314247). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314247	A1
263	Karyopharm Therapeutics Inc. (2014): KCP-330-501 - A Phase 1/2, Multi-Dose, Evaluator-Blinded, Randomized, Vehicle- and Standard of Care-Controlled Dose-Escalation Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Topical Selinexor (KPT-330) in Patients with Diabetic Foot Ulcers (DFU) - WHO ICTRP (ACTRN12614001260617). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001260617	A1
264	Jennifer Woyach (2014): OSU-14087 NCI-2014-01493 - A Dose Escalation Study of Selinexor (KPT-330), a Selective Inhibitor of Nuclear Export, and Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02303392). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	A1

265	Bhavana Bhatnagar (2014): NCI-2014-02229 OSU 14089 - Phase 1 Study of Selinexor in Combination With Topoisomerase-II Inhibition in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02299518). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299518	A1
266	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17919 - An Investigator Sponsored Phase 1a/1b Trial of Selinexor in Combination With Irinotecan in Patients With Adenocarcinoma of Stomach and Distal Esophagus - WHO ICTRP (NCT02283359). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283359	A1
267	Erasmus University Medical Center (2014): - A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and - WHO ICTRP (NTR4869). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4869	A2
268	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-110 - A Phase 1 Open-label Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, Selinexor (KPT-330) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Ovarian or Endometrial Cancers - WHO ICTRP (NCT02269293). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269293	A2
269	Erasmus MC (2014): EMC-MM-KPT-330-001 - A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and consolidation for patients with progressive or refractory Multiple Myeloma. - SVd - WHO ICTRP (2014-002444-40). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002444-40-NL	A1
270	GSO Global Clinical Research BV (2014): 2014-000526-37 SAIL - An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination With the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed Or Refractory AML - WHO ICTRP (NCT02249091). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249091	A1
271	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-008 NCT02088541 2014-000920-26-DE - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) versus Specified Physician's Choice in Patients = 60 Years Old with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation. - SOPRA (Selinexor in Older Patients with Relapsed AML) - WHO ICTRP (2014-000920-26). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000920-26-GB	A1
272	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-005 - A Phase II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Myelodysplastic Syndromes - WHO ICTRP (NCT02228525). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228525	A1
273	Gabrail Cancer Center Research (2014): GCC-003 - Investigator Initiated, Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Poorly Differentiated Lung and Gastroenteropancreatic Tumors - WHO ICTRP (NCT02250885). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250885	A1
274	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-009 2014-001977-15 - A Phase	A1

	2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT02227251). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227251	
275	Karyopharm Therapeutics, Inc. (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Initial or Refractory/Relapsed Richters Transformation (RT). - SIRRT (Selinexor in Relapsed/Refractory Richters Transformation) - WHO ICTRP (2014-001240-38). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001240-38-DE	A1
276	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-006 - A Phase 2, Open-Label Study of the Safety and Efficacy of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Lung, or Esophagus - WHO ICTRP (NCT02213133). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213133	A1
277	University of California, San Francisco (2014): 14-13390 NCI-2014-01936 14552 - Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide - WHO ICTRP (NCT02215161). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161	A1
278	St. Jude Children's Research Hospital (2014): NCI-2014-01704 SELHEM - A Phase I/II Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export Selinexor (KPT-330) in Combination With Fludarabine and Cytarabine in Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome - WHO ICTRP (NCT02212561). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212561	A1
279	University of Chicago (2014): NCI-2014-01199 P30CA014599 IRB14-0033 - A Phase I Study of the Combination of a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE), Selinexor With Carfilzomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02199665). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665	A2
280	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17814 - Investigator-Initiated Phase I/II Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02186834). Stand des Eintrags: 02.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186834	A2
281	Mohammed Najeeb Al Hallak (2014): NCI-2014-01249 2013-133 P30CA022453 - Phase Ib Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330), Gemcitabine and Nab-Paclitaxel and Phase II Study of Gemcitabine and Selinexor in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer - WHO ICTRP (NCT02178436). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178436	A1
282	GSO Global Clinical Research B.V. (2014): SAIL - An Investigator-Initiated Study To Evaluate Ara-C and Idarubicin in Combination with the Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) - WHO ICTRP (2014-000526-37). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000526-37-DE	A1
283	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-010 - A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export	A1

	(SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients With Initial or Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT) - WHO ICTRP (NCT02138786). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138786	
284	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-007 - A Multi-Center, Phase-2, Open-Label Study of Oral Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) - WHO ICTRP (NCT02146833). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146833	A1
285	Sheba Medical Center (2014): SHEBA-14-1061-YL-CTIL - An Investigator Sponsored Phase I Trial of Selinexor Combined With Standard Capecitabine Based Chemoradiation as a Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer - WHO ICTRP (NCT02137356). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137356	A1
286	Kari Kendra (2014): OSU-13124 NCI-2014-00676 - A Phase 1 Expansion Cohort Evaluating the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Unresectable Melanoma - WHO ICTRP (NCT02120222). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120222	A1
287	Bhavana Bhatnagar (2014): NCI-2014-00559 OSU-13182 - Phase I Study of Decitabine (Dacogen) and Selinexor (KPT-330) in Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02093403). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093403	A1
288	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 13-563 - Phase I Trial of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, KPT-330, in Relapsed Childhood ALL and AML. - WHO ICTRP (NCT02091245). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091245	A1
289	Karyopharm Therapeutics Inc (2014): KCP-330-008 - A Randomized, Open Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) Versus Specified Physician's Choice in Patients = 60 Years Old With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation - WHO ICTRP (NCT02088541). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088541	A1
290	National University Hospital, Singapore (2014): KPT330-A1 2013/0103- An Investigator Sponsored Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses Followed by Dose Expansion of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Asian Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT02078349). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078349	A1
291	University Health Network, Toronto (2014): GEMS-001 - Genomic Profiling and Matched Therapy for Recurrent or Metastatic Salivary Gland Neoplasms - WHO ICTRP (NCT02069730). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069730	A1
292	Karyopharm (2014): KCP-330-005 - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 (Selinexor) in Patients with Advanced Gynaecologic Malignancies - SIGN - WHO ICTRP (2013-003650-24). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003650-24-DK	A1

293	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-005 - A Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE™ Compound KPT-330 (Selinexor) in Patients With Advanced Gynaecologic Malignancies and Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02025985). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025985	A1
294	Karyopharm Therapeutic, Inc. (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients with Recurrent Gliomas - KING - WHO ICTRP (2013-003668-30). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003668-30-DK	A1
295	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-004 - A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Selinexor (KPT-330) in Patients With Recurrent Gliomas - WHO ICTRP (NCT01986348). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986348	A1
296	Karyopharm Therapeutics Inc (2013): KCP-330-003 - An Open-Label Phase IB Trial To Evaluate the Effects of Food and Formulation on Pharmacokinetics of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Soft-Tissue or Bone Sarcoma - WHO ICTRP (NCT01896505). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896505	A1
297	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (2012): ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial) Number: ISRCTN40571019 AMLM20 EudraCT Number: 2011-000749-19 - A Phase II study assessing the complete remission rate and overall survival of older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome that undergo less intensive treatment - WHO ICTRP (ACTRN12612000848808). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000848808	A1
298	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): - Safety Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Advanced Hematological Cancer (NCT01607892). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607892	A6
299	Karyopharm Therapeutics Inc (2012): KCP-330-002 - A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export/SINE Compound KPT-330 in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT01607905). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607905	A1
300	Cardiff University (UK) (2011): Version 1, November 2010 2011-000749-19 - Leukaemia Lymphoma Research and NCRI Working Group Pick a Winner Programme (LI-1) Trial Trial: Multicentre phase II/III interventional study - WHO ICTRP (ISRCTN40571019). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40571019	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STORM

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Einteilung der Studie** Teil 1: a. Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib behandelt wurden und refraktär gegenüber mindestens 1 PI und 1 einem IMiD (quad-exposed, double-class-refractory) waren. Dies entspricht den bei der Studienplanung verfügbaren und üblicherweise verwendeten Therapien (d. h. 2 PI, 2 IMiD, neben Alkylanzien und Glukokortikoiden). b. Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab oder Isatuximab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren, für explorativen Endpunkt. Teil 2: Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit mindestens 3 Vortherapien inklusive Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren. [Eine Behandlung mit CD38-mAK war bei Studienplanung noch nicht üblich. Durch die Zulassung von Daratumumab-Kombinationen 2017 und die weitere Entwicklung von Isatuximab wurden CD38-mAK immer häufiger für die Therapie von Patienten mit refraktärem und/oder rezidiviertem Multiplen Myelom eingesetzt. Aufgrund dieser geänderten Versorgungsbedingungen wurden die Einschlusskriterien für Teil 2 angepasst.] **Hauptziel** Auswertung der Wirksamkeit der Sd-Behandlung (Selinexor 80 mg oral plus niedrig dosiertes Dexamethason (20 mg oral) 2 × wöchentlich, an den Tagen 1 und 3, in 4-Wochen Zyklen) anhand ORR (schließt PR, VGPR, CR und sCR ein) bei Patienten mit Multiplem Myelom, das bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurde und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber Glukokortikoiden, mindestens einem PI, mindestens einem IMiD und Daratumumab refraktär war. **Nebenziele** • Auswertung folgender Parameter je Studienteil (Teil 1a, 1b, 2): o DOR o CBR (= sCR + CR + VGPR + PR + MR) und DCB o DCR (= CBR + SD; für mindestens 12 Wochen) o PFS o Vergleich TTP bei der Sd-Behandlung gegenüber TTP bei der letzten Myelom-Vortherapie o TTNT o OS o Sicherheit und Verträglichkeit (Bewertung mittels NCI CTCAE v 4.03) o Lebensqualität, gemessen durch FACT-MM • Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Selinexor in der ausgewählten Patientenpopulation (nur Teil 1) • Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben **Explorative Ziele** • Auswertung folgender Parameter (separate Auswertung für Patienten aus Teil 1a und Patienten aus Teil 1b und 2) o Vergleich von Patienten, die 4 Wochen je 2 × wöchentlich die Sd-Behandlung erhalten haben, gegenüber Patienten, die die Sd-Behandlung nur in 3 Wochen eines 4-Wochen-Zyklus erhalten haben, hinsichtlich ORR, DOR, PFS und OS o Vergleich der Sd-Behandlung und der letzten Myelom-Vortherapie hinsichtlich ORR und TTNT o Vergleich von Patienten mit R-ISS-Status I gegenüber Status II und gegenüber Status III hinsichtlich ORR, DOR, PFS und OS o Auftreten von MRD bei Patienten, die CR bzw. sCR erreicht haben und bei ausgewählten Patienten, die VGPR erreicht haben o Korrelationsstudien zur Auswertung der Response auf die Behandlung mit Selinexor (Auswertung potentieller Response-Vorhersage-Marker): ▪ zytogenetische und FISH-Prognosemarker, inkl. p53-Anomalien und Chromosomenabberationen (z. B.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		del 17p, t del 17p, t(4;14), t(14;16), del 13) und anderen zytogenetischen Myelom-Klassifizierungen ▪ R-ISS-Status (I / II / III) ▪ Zeit seit der initialen Diagnose als Multiples Myelom ▪ lytische Läsionen entsprechend Skelettuntersuchung oder ähnlicher radiologischer Untersuchung der Knochen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine 1-armige, multizentrische, offene Phase-2b-Studie. Hinsichtlich der gewählten Patientenpopulationen besteht eine Einteilung der Studie in Teil 1 und Teil 2. Die Ergebnisse aus Teil 1 und Veränderungen der Versorgungsbedingungen trugen zum Design von Teil 2 bei (siehe auch Item 2b in dieser Tabelle). <u>Teil 1:</u> c. Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib behandelt wurden und refraktär gegenüber mindestens 1 PI und 1 einem IMiD (quad-exposed, double-class-refractory) waren. Dies entspricht den bei der Studienplanung verfügbaren und üblicherweise verwendeten Therapien (d. h. 2 PI, 2 IMiD, neben Alkylanzien und Glukokortikoiden). d. Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab oder Isatuximab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren, für explorativen Endpunkt. <u>Teil 2:</u> Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit mindestens 3 Vortherapien inklusive Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren. Refraktärität war definiert als ≤ 25 % Ansprechen auf die Behandlung (≤ MR) oder Progression während oder innerhalb 60 Tage nach Abschluss der Behandlung entsprechend der IMWG-Response-Kriterien.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Studienbeginn (first patient enrolled): 26.05.2015 **Änderungen durch Amendment 2, Version 3.0, 25.09.2015** • Überarbeitung der Zielpopulation von quad-refractory zu dual-refractory und entsprechende Änderung der Einschlusskriterien: o neu: „Patienten müssen eine vorhergehende Behandlung mit Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten haben und ihr Multiples Myelom ist dual-refractory auf die beiden vorangegangenen Wirkstoffklassen (PI und IMiD) [vorher „Patienten müssen ein gegenüber Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib refraktäres Multiples Myelom haben.“] • Änderung des Dosisschemas der Studienbehandlung auf „2 × wöchentlich für jede Woche jedes 4-Wochen-Zyklus“ [vorher „2 × wöchentlich für 3 Wochen von jedem 4-Wochen-Zyklus“] • Änderung der Indikation zu „gegenüber der Behandlung mit einem IMiD und einem PI refraktäres Multiples Myelom“ [vorher „gegenüber vorhergehender Behandlung mit Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid und Pomalidomid quad-refractory refraktäres Multiples Myelom“] • Änderung der Kausalitätsbewertung zu „1) ohne Zusammenhang, 2) wahrscheinlich kein Zusammenhang, 3) Zusammenhang möglich oder 4) Zusammenhang“ [vorher „1) zusammenhangslos, 2) Zusammenhang möglich oder 3) Zusammenhang“] • Ergänzung einer Liste der IMWG-Kriterien **Änderungen durch Amendment 3, Version 4.0, 11.08.2016** • Ausweitung der Population mit penta-refractory Multiplen Myelom durch Einschluss von ca. 130 weiteren Patienten; Erhöhung der Gesamtpopulation auf ca. 210 Patienten • Überarbeitung des Studiendesigns um die in Teil 2 eingeschlossenen Patienten zur mITT-Population für die primäre Wirksamkeits-Analyse (ORR) zu machen • Ergänzung, dass die sekundären Ziele DOR, PFS, DCR, CBR, TTP und OS separat in unterschiedlichen Subpopulationen analysiert werden (d. h. separat für Patienten aus Teil 1a, Teil 1b und Teil 2 der Studie) • Ergänzung, dass die explorativen Endpunkte für Patienten mit penta-refractory Multiplem Myelom und Patienten mit quad-refractory Multiplem Myelom separat analysiert werden • Modifikation des Einschlusskriteriums Nr. 5 (jetzt Nr. 4), um Daratumumab oder Isatuximab einzuschließen • Modifikation des Einschlusskriteriums Nr. 6 (jetzt Nr. 5), um Patienten mit einem gegenüber der Vortherapie mit einem oder mehr Glukokortikoiden, parenteralen PI (d. h. Bortezomib und/oder Carfilzomib), IMiD (d. h. Lenalidomid und/oder Pomalidomid) und CD38-MoAb (d. h. entweder Daratumumab oder Isatuximab) refraktärem Multiplem Myelom einzuschließen • Modifikation des Einschlusskriteriums Nr. 7 (jetzt Nr. 6), neues Wording zur letzten Vortherapie des refraktären Multiplen Myeloms: „…dokumentierte schwere Intoleranz gegenüber der letzten Therapie ist mit Zustimmung des medizinischen Monitors erlaubt.“ • Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 13 (jetzt Nr. 12): Voraussetzung einer adäquaten Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/mm^3$

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Patienten bei denen ≥ 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen sind) zu Baseline • Ergänzung Einschlusskriterium Nr. 13: Hämoglobin-Level ≥ 8,5 g/dl • Entfernung von Ausschlusskriterium Nr. 3: Multiple Myelome, die weder M-Protein noch FLC exprimieren, werden nicht mehr ausgeschlossen • Ergänzung der Ausschlusskriterien Nr. 20 und 21: Voraussetzung adäquater Blutbildungsfunktion zu Baseline • Ergänzung des Ausschlusskriteriums Nr. 22: gewährleisten, dass Patienten Dexamethason vertragen • Gründung eines IRC für die zentrale Auswertung von Response-Daten für die Wirksamkeits-Analyse, diese Aufgabe unterlag bisher dem DSMC; DSMC (Data Safety Monitoring Committee) geändert zu DSMB (Data Safety Monitoring Board), dieses behält die Rolle zum Review aller Sicherheitsdaten • Ergänzung von Kanada und EU als potentielle Studienorte • Ergänzung von Reviews spezifischer Multiples Myelom-Untersuchungen durch das Zentrallabor zur Bestätigung von CR und sCR • Änderung der bestätigenden Knochenmarks-Proben von Aspirat zu Kernbiopsie **Änderungen durch Amendment 3.1, Version 4.1, 06.02.2017** • Entfernung von Isatuximab als zulässiger CD38-MoAb für den Einschluss in die Studie (entsprechend FDA-Feedback, dass es zu der Zeit nicht zugelassen war) • Korrektur des Ausschlusskriteriums Nr. 17: Zusatz Grad ≥ 2 schmerzvolle Neuropathie • Anpassung zur Vereinheitlichung der klinischen Entscheidungen zwischen den Studienzentren: bevor die Studienbehandlung eines Patienten beendet wird, muss die Progression durch das IRC bestätigt werden **Änderungen durch Amendment 4, Version 5.0, 28.04.2017** Änderungsgrund: Einarbeitung von Hinweisen der Behörden • Ergänzung des folgenden Textes „Wenn ein Patient nicht in der Lage ist, diese Dosis zu tolerieren, ist eine potentielle Beendigung oder weitere Reduktion der Dosis nach Besprechung mit dem medizinischen Monitor auf Grundlage einer Einzelfallentscheidung möglich“, um Dexamethason-Dosisanpassungen zu ermöglichen • Klarstellung, dass Knochenmark-Aspirate bei CR oder sCR für die MRD-Analyse benötigt werden, nicht nur bei sCR • Entfernung der Blutentnahme für PDn- und PK-Analysen, da PK und PDn-Blutproben nicht länger gesammelt werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Aktualisierung des Textes zur Berücksichtigung der IMWG-Anforderungen von aufeinanderfolgenden Proben für die Bestätigung einer Response: „SPEP mit Serumprotein-Immunfixation, quantitatives Ig, Serum-FLC und 24Stunden-UPEP, mit Immunfixation, muss zu jedem nötigen Zeitpunkt gesammelt werden. Ein Aliquot von Blut- und Urin-Proben soll zurückgestellt werden. Wenn lokale Laborergebnisse auf ein CR oder sCR hindeuten, soll entsprechend IMWG eine nachfolgende Probe gesammelt und analysiert werden. Aliquots der initialen und der nachfolgenden Probennahme werden an das Zentrallabor zur Bestätigung der CR oder sCR geschickt.“
		• Korrektur: Karyotypisierung und FISH erfolgen im Zentrallabor, nicht in den lokalen Laboren
		• Ergänzung Schwangerschaftstest mit dem folgenden Text „Für Frauen im gebärfähigen Alter muss innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung ein negativer Schwangerschaftstest für hCG (Testsensitivität ≥ 25 mIU/ml) vorliegen. Für Frauen im gebärfähigen Alter ist auch vor der Dosierung an Tag 1 der Zyklen ≥ 2 während der Studie (Serum hCG oder Urin) und beim EoT-Besuch (Serum hCG) ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Falls medizinisch indiziert, ist ggf. auch während der Studie ein Schwangerschaftstest durchzuführen.“
		• Änderung des Volumens des Knochenmark-Aspirats zum Screening von 1 × 6 ml auf 2 × 10 ml, um ausreichende Probemengen für Pharmakodynamik-Tests zur Verfügung zu haben
		
		Änderungen durch Amendment 5, Version 6.0, 13.12.2017
		Änderungsgrund: Aktualisierung der statistischen Beschreibung und Behebung von Inkonsistenzen
		• Aktualisierung der statistischen Methoden zur Vereinheitlichung mit dem SAP:
		  o Definition von mITT und PP-Populationen
		  o Entfernung der Darstellung der explorativen EE-Population (Details nur im SAP)
		  o Aktualisierung der Subgruppen-Wirksamkeitsanalyse
		• Entfernung des folgenden Textes, da das IRC die Krankheitsbeurteilungen bei Progression nicht prüft und zur Beendigung der Studienbehandlung keine PD-Bestätigung durch das IRC benötigt wird: „…und muss bei Progression prüfen. Progression basierend auf lokalen Krankheitsbeurteilungen muss durch das IRC bestätigt werden, bevor die Studienbehandlung beendet wird.“

4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Teil 1:</u> a. Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib behandelt wurden und refraktär

		gegenüber mindestens 1 PI und 1 einem IMiD (quad-exposed, double-class-refractory) waren. Dies entspricht den bei der Studienplanung verfügbaren und üblicherweise verwendeten Therapien (d. h. 2 PI, 2 IMiD, neben Alkylanzien und Glukokortikoiden). b. Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die bisher mit Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab oder Isatuximab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren, für explorativen Endpunkt. <u>Teil 2:</u> Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit mindestens 3 Vortherapien inklusive Alkylanzien, Glukokortikoiden, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurden und gegenüber Glukokortikoiden, mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär (penta-exposed/TCR) waren. **Einschlusskriterien (Studienprotokoll Version 6)** 1. Eine schriftliche Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit föderalen, lokalen und Instituts-Richtlinien musste vorliegen. 2. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. 3. Nachweisbares Multiples Myelom entsprechend IMWG-Guideline, definiert durch mindestens eins der folgenden Kriterien: a. M-Protein im Serum ≥ 0,5 g/dl, nachgewiesen durch SPEP; oder quantitative IgA-Messung für IgA-Myelome b. M-Protein-Exkretion im Urin ≥ 200 mg/24h c. FLC ≥ 100 mg/l, sofern das FLC-Verhältnis auffällig war d. quantitative Ig-Level durch Nephelometrie waren akzeptabel, wenn die Ergebnisse der SPEP zur M-Protein-Messung als unzuverlässig erachtet wurden. 4. ≥ 3 Myelom-Vortherapien inkl. ein Alkylanz, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab und ein Glukokortikoid; es gab keine Obergrenze für die Anzahl der Myelom-Vortherapien, sofern alle anderen Kriterien erfüllt waren. 5. Refraktärität gegenüber folgenden Myelom-Vortherapien: ein oder mehrere Glukokortikoide, PI (d. h. Bortezomib und/oder Carfilzomib), IMiD (d. h. Lenalidomid und/oder Pomalidomid) und Daratumumab; Refraktärität ist definiert als ≤ 25 % Ansprechen auf die Behandlung (≤ MR) oder Progression während oder innerhalb 60 Tage nach Abschluss der Behandlung entsprechend IMWG-Response-Kriterien. 6. Refraktärität auf die letzte Myelom-Vortherapie; eine dokumentierte schwere Intoleranz des Patienten gegenüber der letzten Therapie war nach Prüfung des medizinischen Monitors erlaubt. 7. Jede durch Vortherapie verursachte klinisch signifikante nicht-hämatologische Toxizität (außer PN, wie beschrieben im Kriterium Nr. 17), muss sich bis C1D1 zu Grad ≤ 2 verbessert haben. 8. Adäquate Leberfunktion innerhalb von 21 Tagen vor C1D1: a. Gesamt-Bilirubin < 2 × ULN (Patienten mit Gilbert´s Syndrom müssen ein Gesamt-Bilirubin von < 3 × ULN haben), und

		b. AST < 2,5 × ULN und c. ALT < 2,5 × ULN. 9. Adäquate Nierenfunktion innerhalb von 21 Tagen vor C1D1: geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 20 ml/min; Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel [54] 10. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten zustimmen, zwei Methoden zur Schwangerschaftsverhütung zu verwenden (inkl. eine hoch effektive und eine effektive Methode) und mussten beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest haben. Männliche Patienten mussten eine effektive Barriere-methode zur Schwangerschaftsverhütung verwenden, wenn sie mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren. Männer und Frauen mussten die effektiven Methoden zur Schwanger-schaftsverhütung während der Studie und für drei Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung verwenden. 11. ECOG-Status ≤ 2 12. Adäquate Blutbildungsfunktion innerhalb von 21 Tagen vor C1D1 (siehe Ausschlusskriterium Nr. 20 hinsichtlich Transfusions-Wash-out-Phasen für Erythrozyten und Thrombozyten): a. WBC > 1000/mm^3 b. Gesamt-Neutrophilenzahl ≥ 1000/mm^3 c. Thrombozytenzahl ≥ 75.000/mm^3 (für Patienten, bei denen < 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen sind) oder ≥ 50.000/mm^3 (für Patienten, bei denen ≥ 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen sind). 13. Hämoglobin ≥ 8,5 g/dl (ggf. > 8,0 g/dl mit Zustimmung des medi-zinischen Monitors) 14. Bestätigung der Eignung des Patienten für spezifische Schlüssel-kriterien zur Studienteilnahme durch den medizinischen Monitor. **Ausschlusskriterien** 1. Multiples Myelom. 2. Plasmazellleukämie. 3. Dokumentierte systemische Leichtketten-Amyloidose. 4. Aktives, das ZNS betreffendes Multiples Myelom. 5. Schwangerschaft oder Stillzeit. 6. Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie oder jede andere Tumorbehandlung ≤ 2 Wochen vor C1D1, Radio-Immuntherapie 6 Wochen vor C1D1. 7. Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (nach allogener Stammzell-transplantation) an C1D1. 8. Lebenserwartung < 4 Monate. 9. Größere Operation innerhalb 4 Wochen vor C1D1. 10. Aktive, instabile kardiovaskuläre Funktion: a. symptomatische Ischämie, oder b. unkontrollierte klinisch signifikante Störungen der Erregungs-leitung (z. B. Patienten mit ventrikulärer Tachykardie unter Antiarrhythmika wurden ausgeschlossen; Patienten mit erste-Grad-Atrioventrikulärem Block oder asymptomatischem linksanteriorem faszikulärem Block/Rechtsschenkelblock wurden nicht ausgeschlossen), oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c. kongestive Herzinsuffizienz nach New York Heart Association Klasse ≥ 3, oder d. Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor C1D1. 11. Aktive unkontrollierte Hypertonie. 12. Unkontrollierte aktive Infektionen, die die parenterale Gabe antibiotischer, antiviraler oder antifungizider Medikamente innerhalb einer Woche vor C1D1 erforderten. 13. HIV-seropositive Patienten. 14. Bekannte aktive Hepatitis A, B oder C Infektion; oder Patienten, von denen bekannt war, dass sie positiv für HCV-RNA oder Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigene sind. 15. Vorangegangene behandlungsbedürftige Malignität oder Malignität mit Rezidiv-Evidenz während der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss (außer nichtmelanomer Hautkrebs oder adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ). Krebserkrankungen ohne Rezidiv-Evidenz, die > 5 Jahre zuvor mit kurativer Absicht behandelt wurden, waren erlaubt. 16. Jede aktive gastrointestinale Fehlfunktion, die die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, beeinträchtigt, oder jede aktive gastrointestinale Fehlfunktion, die mit der Absorption der Studienbehandlung interferieren könnte. 17. PN Grad ≥ 3 oder PN Grad ≥ 2 mit Schmerzen innerhalb von 21 Tagen vor C1D1. 18. Jede schwerwiegende, aktive psychiatrische oder medizinische Situation, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienbehandlung interferieren könnte. 19. Teilnahme an einer Krebstherapie-Forschungsstudie innerhalb von 21 Tagen vor C1D1. 20. Erhalt von Transfusionen: a. Thrombozyten-Transfusion innerhalb einer Woche vor C1D1 b. Erythrozyten-Transfusion innerhalb 2 Wochen vor C1D1. 21. Erhalt der folgenden blutbildenden Wachstumsfaktoren innerhalb von 2 Wochen vor C1D1: G-CSF, GM-CSF, Erythropoietin oder Megakaryozyten-Wachstumsfaktor. 22. Bekannte Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber Glukokortikoiden an C1D1. 23. Vorangegangene Exposition gegenüber SINE, inklusive Selinexor. 24. Patienten, die unwillig oder nicht in der Lage waren, das Protokoll (inklusive der Bereitstellung von 24h-Urin-Proben für die UPEP zu den gegebenen Zeitpunkten) einzuhalten. Patienten, die die Einverständniserklärung unterschieben, aber keine Studienbehandlung erhalten haben (egal aus welchem Grund), wurden als Screen failures definiert. Die entsprechenden Patienten wurden ausgeschlossen und ersetzt bzw. ggf. noch einmal gescreent.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 61 Studienzentren in 6 Ländern (USA, Frankreich, Deutschland, Belgien, Griechenland und Österreich) durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Dosierungsschema:** <u>Teil 1:</u> • 4-Wochen-Zyklus: ○ Selinexor: 80 mg orale Dosierung an Tag 1 und 3 in den ersten 3 Wochen des 4-Wochen-Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich) ○ Dexamethason: 20 mg oral jede Woche an Tag 1 und 3 (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) oder • 4-Wochen-Zyklus: ○ Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) ○ Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) <u>Teil 2:</u> 4-Wochen-Zyklus: ○ Selinexor 80 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) ○ Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 3 jede Woche (d. h. kontinuierlich 2 × wöchentlich) **Behandlungsdauer** Bei Eintritt eines der folgenden Kriterien wurde die Studienbehandlung beendet: • UE, das einen permanenten Abbruch von Selinexor oder Dexamethason erfordert • Progression, entsprechend Protokoll • Tod • Noncompliance • Entscheidung des Prüfarztes • freiwilliger Rücktritt des Patienten von der Behandlung • Lost-To-Follow-Up • Erfordernis einer zusätzlichen Tumortherapie **Anpassungen** Eine **Selinexor-Dosissteigerung** auf bis zu 100 mg 2 × wöchentlich war in ausgewählten Fällen nach mind. 2 Behandlungs-Zyklen und Einverständnis des Sponsors möglich (z. B. Patienten mit SD, MR oder PR, die die Behandlung gut vertragen haben). In keinem Fall durfte die Selinexor-Dosis von 70 mg/m^2 pro Dosis für einen Patienten überschritten werden; dazu sollte die Körperoberfläche vor einer möglichen Dosissteigerung ermittelt werden. **Dosisanpassungen** zur Optimierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit waren nach Beurteilung von UE entsprechend NCI CTCAE v. 4.03 und Absprache mit dem medizinischen Monitor möglich:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• bei Selinexor-bezogenen UE: Unterbrechung der Behandlung und Anpassung der Selinexor-Dosis entsprechend CSP Tabelle 5 und 6 bzw. CSR Tabelle 4 und 5 [18, 55] • bei nicht-Selinexor-bezogenen UE, auch Grad ≥ 3 sollte die Selinexor-Dosierung möglichst beibehalten werden • Dosisreduktion bei Patienten mit sehr gutem Ansprechen auf Selinexor: (≥ VGPR für ≥ 6 Monate, nach Ansicht des Prüfarztes Aussicht auf Vorteil bei Dosisreduktion), nach Absprache mit dem medizinischen Monitor: a. Reduktion der Dexamethason-Dosis um 40 % b. Reduktion der Selinexor-Dosis um 20 mg c. Reduktion der Frequenz der Selinexor-Gabe zu 1 × wöchentlich Eine Erkrankungs-Kontrolle sollte mindestens alle 2 Wochen erfolgen, um ggf. die Dosis wieder zu steigern. • bei reduzierter GFR: ggf. Selinexor-Dosisanpassung, sofern die reduzierte GFR auf Selinexor zurückzuführen war; ansonsten sollte der Patient engmaschig kontrolliert werden; wenn während der Studie eine Dialyse nötig wurde, sollte Sd immer nach der Dialyse eingenommen werden • bei aktiver unkontrollierter oder vermuteter Infektion: Aussetzen von Selinexor und Anpassen der Dexamethason-Dosis entsprechend institutioneller Richtlinien; nach klinischer Stabilisierung erneute Gabe der bisherigen Dosis, auch wenn noch eine Antiinfektiva-Behandlung erfolgte; verpasste Dosen wurden nicht nachgeholt • bei partieller Intoleranz gegenüber Glukokortikoiden (beurteilt durch den Prüfarzt): Anpassung der Dexamethason-Dosis auf mind. 10 mg Dexamethason mit jeder Dosis Selinexor • bei folgenden UE waren keine Dosisanpassungen nötig: ○ Alopezie jeden Grades ○ Auffälligkeiten bei Elektrolyten oder anderen Serumparametern, die mit Standardbehandlungen reversibel waren. **Allgemeines:** Das Selinexor-Studienmedikament lag in Form von Filmtabletten zur oralen Einnahme (á 20 mg) in Plastik-Blistern mit Aluminiumfolie und einer zweiten Papierhülle mit Kindersicherung vor. Hinweise zur Einnahme von Selinexor: • mit oder innerhalb von 30 min zur Aufnahme fester Nahrung (um Verträglichkeit zu steigern) • mit mindestens 120 ml Flüssigkeit • Filmtabletten im Ganzen (nicht zerkleinert) einnehmen, um erhöhtes Risiko einer dermatologischen Toxizität bei Hautkontakt mit dem Pulver zu vermeiden. Dexamethason lag in Tablettenform vor. Es sollte jeweils zusammen mit Selinexor eingenommen werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Für die Einnahme zu Hause erhielten die Patienten Selinexor- und Dexamethason-Tabletten von der Krankenhaus-Apotheke. Zur Kontrolle der Einnahme wurden die Patienten bei jedem Klinikbesuch befragt und die Tabletten wurden gezählt.
		
		Begleitbehandlungen:
		• 5-HT3-Antagonisten zur Minderung der Übelkeit, sofern nicht kontraindiziert beginnend vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und fortlaufend 2 – 3 × täglich nach Bedarf; bei Unverträglichkeit konnte eine andere Behandlung erfolgen.
		• Anwendung unterstützender Maßnahmen und notwendiger Medikamente zur Behandlung von Symptomen, UE und zwischenzeitlich auftretenden Krankheiten für die optimale medizinische Behandlung (z. B. Appetitsteigernde Mittel, Antiemetika, Säure-Inhibitoren, Anorexie/Kachexie-Medikamente für die palliative Behandlung, Olanzapine und/oder Nκ1R-Antagonisten für anhaltende Übelkeit und Erbrechen) für alle Patienten.
		• Medikamente zur Behandlung begleitender Erkrankungen (Diabetes, Hypertonie, etc.).
		• Klinisch indizierte palliative Bestrahlung von Nicht-Ziel-Läsionen; dann jedoch Unterbrechung der Studienbehandlung für ≥ 1 Tag vor und ≥ 1 Tag nach jeder Bestrahlung.
		• Offensiver Einsatz von PPI, Blutdrucksenkern und anderen Medikamenten zur Behandlung von Glukokortikoid-Nebenwirkungen, um die weitere Dexamethason-Behandlung zu ermöglichen.
		• Für Patienten mit dokumentierter Osteopenie oder Osteoporose: weitere Dexamethason-Einnahme entsprechend Studienprotokoll; ergänzende Vorsichtsmaßnahmen mittels Bisphosphonaten, sofern nicht kontraindiziert.
		• Antiinfektiva:
		  ○ für Patienten, bei denen Fieber oder andere Zeichen systemischer Infektionen auftraten: sofortiger Beginn einer geeigneten Behandlung
		  ○ bei Patienten mit einer Grad 4-Infektion oder Sepsis (auch bei Fehlen einer dokumentierten Infektion): Aussetzen von Selinexor bis zur Stabilisierung des Patienten; danach erneute Gabe von Selinexor mit der bisherigen Dosierung.
		• Die Baseline-Medikamentierung der Patienten hinsichtlich aller verschreibungspflichtigen oder freiverkäuflichen Präparate (inkl. Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, Selbstmedikation und orale Pflanzenpräparate) konnte beibehalten werden.
		• Kontrazeptiva.
		
		Einschränkungen von Begleitbehandlungen:
		• An Tagen der Selinexor-Dosierung durfte die Dosis von Paracetamol oder Paracetamol-enthaltenden Produkten 1 g/Tag nicht überschreiten (theoretische Möglichkeit des Verbrauchs von Glutathion durch Paracetamol und Erhöhung der Selinexor-Level).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Während der Studie waren GSH-, S-Adenosylmethionin-, oder N-Acetylcystein-enthaltende Produkte nicht erlaubt (könnten Selinexor-Metabolismus verlängern). • Es waren keine weiteren Tumortherapien oder andere Studien-Medikamente erlaubt. • Die Verwendung jeglicher Immunsuppressiva während der Studie musste vom medizinischen Monitor bestätigt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeits-Endpunkt:** • **ORR**: Anteil der Patienten mit Response einschließlich PR, VGPR, CR und sCR, entsprechend IMWG-Response-Kriterien **Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:** • **DOR**: Zeitspanne zwischen erstem Auftreten einer bestätigten Response ≥ PR und PD oder Tod durch PD (entsprechend IRC); DOR wurde bei Tod durch eine andere Ursache zensiert • **CBR**: Anteil der Patienten, die eine bestätigte MR oder besser erreicht haben • **DCB**: Zeitspanne von der ersten Response ≥ MR bis PD oder Tod durch PD (entsprechend PD) • **DCR**: Anteil der Patienten, die SD oder besser für mind. 12 Wochen erreicht haben • **PFS**: Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis IRC-PD-Bestätigung oder Tod (unabhängig von der Todesursache) • **TTP**: Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis PD oder Tod durch PD (entsprechend IRC); Vergleich TTP bei der Sd-Behandlung gegenüber TTP bei der letzten erhaltenen Myelom-Therapie • **TTNT**: Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zur ersten Dosis einer neuen Myelom-Therapie nach der Studienbehandlung oder Tod durch PD • **OS**: Zeitspanne zwischen Start der Studienbehandlung und Tod (unabhängig von der Todesursache); wenn ein Patient nach dem Follow-Up verstarb, wurde der Patient zum Datum des Studienendes oder zum Datenschnitt zensiert • **Lebensqualität**: gemessen mittels FACT-MM • Beschreibung der **pharmakokinetischen Eigenschaften** von Selinexor in der ausgewählten Patientenpopulation (nur Teil 1) **Sicherheits-Endpunkte:** • **Sicherheit und Verträglichkeit** (Bewertung mittels NCI CTCAE v 4.03) **Explorative Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Vergleich von Patienten, die 4 Wochen je 2 × wöchentlich die Sd-Behandlung erhalten haben, gegenüber Patienten, die die Sd-Behandlung nur in 3 Wochen eines 4-Wochen-Zyklus erhalten haben, hinsichtlich ORR, DOR, PFS und OS
		• Vergleich der Sd-Behandlung und der letzten Myelom-Therapie hinsichtlich ORR und TTNT
		• Vergleich von Patienten mit R-ISS-Status I gegenüber Status II und gegenüber Status III hinsichtlich ORR, DOR, PFS und OS
		• Auftreten von MRD bei Patienten, die CR bzw. sCR erreicht haben und ausgewählten Patienten, die VGPR erreicht haben
		• Korrelationsstudien zur Auswertung der Response auf die Behandlung mit Selinexor (Auswertung potentieller Response-Vorhersage-Marker):
		  ○ zytogenetische und FISH- Prognosemarker, inkl. p53-Anpmalien und Chromosomenabberationen (z. B. del 17p, t del 17p, t(4;14), t(14;16), del 13) und anderen zytogenetischen Multiples Myelom-Klassifizierungen
		  ○ R-ISS-Status (I gegenüber II und gegenüber III)
		  ○ Zeit seit der initialen Diagnose als aktives Myelom
		  ○ lytische Läsionen entsprechend Skelettuntersuchung oder ähnlicher radiologischer Untersuchung der Knochen
		
		Erhebungszeitpunkte und -methoden
		Es erfolgten folgende Studienvisiten:
		• Zyklus 1: Tag 8 und Tag 15
		• Zyklus 2: Tag 1 und Tag 15
		• Zyklus ≥ 3: Tag 1
		Zum Ende der Studienbehandlung wurde eine EoT-Visite durchgeführt. Im Follow-Up sollten die Patienten ein Jahr lang alle 3 Monate untersucht werden. Wenn eine Untersuchung nicht möglich war, gab es einen telefonischen Kontakt.

		Vor der ersten Dosis der Studienbehandlung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:
		• Gewicht
		• symptomorientierte körperliche Untersuchung, inkl. Vitalzeichen
		• Ermittlung des ECOG-Status
		• Echokardiogramm oder MUGA
		• 12-Kanal-EKG
		• augenärztliche Untersuchung durch Optiker oder Augenarzt:
		  ○ vor Pupillenerweiterung:
		  ▪ bestkorrigierte Sehschärfe
		  ▪ Spaltlampenuntersuchung
		  ▪ Tonometrie
		  ○ nach Pupillenerweiterung
		  ▪ Untersuchung des Augenhintergrunds (Funduskopie)
		  ▪ Spaltlampenuntersuchung zur Dokumentation der Linsenklarheit
		• Urinanalyse: Aussehen, Farbe, Urin-Billirubin, Glukose, Hämoglobin, Ketone, pH, Proteine, spezifisches Gewicht, Urobilinogen
		• komplettes Blutbild (EDTA): Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, WBC (Anzahl und Differenzierung), RBC-Anzahl, Thrombozytenzahl
		• TSH-Bestimmung
		• komplette Serumchemie: Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Harnstoff bzw. Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, Magnesium, ALT, AST, AP, LDH, Gesamt-Protein, Albumin, Amylase, Lipase, Kreatinkinase und Harnsäure
		• Gerinnungstests: Prothrombinzeit, INR, aPTT
		• C-reaktives Protein
		• speziell zur Myelom-Beurteilung:
		  ○ SPEP, UPEP, Immunofixation, quantitative Ig Level, Serum-FLC
		
		Zu den Studienvisiten wurden vor der Gabe der Studienmedikamente folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:
		• zu allen Studienvisiten:
		  ○ Gewicht
		  ○ symptomorientierte körperliche Untersuchung, inkl. Vitalzeichen
		• Zyklus 1 Tag 15, Zyklus 2 Tag 1 und Tag 15, Zyklus ≥ 3:
		  ○ komplettes Blutbild
		  ○ Serum-FLC
		• Zyklus 1 Tag 8 und Tag 15, Zyklus 2 Tag 15:
		  ○ ausgewählte Serumchemie: Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonat, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Glukose, ALT, AST, AP, Gesamt-Bilirubin, LDH (sofern nicht anders angegeben)
		• Zyklus 2 Tag 1
		  ○ ggf. Knochenmark-Biopsie
		• ab Zyklus 2, jeweils an Tag 1:
		  ○ Ermittlung des ECOG-Status

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ komplette Serumchemie ○ Serum-Schwangerschaftstest (β-hCG) ○ C-reaktives Protein ○ SPEP mit Serumprotein-Immunfixation ○ UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Urinprotein-Immunfixation ○ quantitative Ig Level ○ Lebensqualität (Fragebogen FACT-MM) ○ ggf. Knochenmark-Aspirat für explorative Endpunkte (zytogenetische Analysen, MRD-Test); Auswertung im Zentrallabor; wenn nicht ausreichend Knochenmark-Aspirat verfügbar war, dann war eine Knochenmark-Trepan-Biopsie durchzuführen • zum Zeitpunkt einer Response: ○ Knochenmark-Trepan-Biopsie zur CR/sCR-Bestätigung; Auswertung einer Probe im Zentrallabor • wenn klinisch indiziert (entsprechend Entscheidung des Prüfarztes): ○ Skelettuntersuchung, wenn zu Baseline Knochenläsionen oder ein Plasmazytom festgestellt wurden; Nutzung der gleichen Imaging-Methode, die auch zu Baseline verwendet wurde; lokale Auswertung ○ Plasmazytom-Untersuchung, wenn zu Baseline Plasmazytome festgestellt wurden ○ Knochenmark-Trepan-Biopsie Zur EoT-Visite wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen: • Gewicht • komplette ärztliche Untersuchung inkl. Vitalzeichen • ECOG-Status • 12-Kanal-EKG • augenärztliche Untersuchung • Urinanalyse • komplettes Blutbild • TSH-Bestimmung • komplette Serumchemie • Gerinnungsanalysen • Serum-Schwangerschaftstest (β-hCG) • C-reaktives Protein • SPEP mit Immunfixation • UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Urinprotein-Immunfixation • quantitative Ig Level • Serum-FLC • β_2-Mikroglobulin zur Stadien-Einteilung des Multiplen Myeloms • Skelettuntersuchung • Plasmazytom-Untersuchung • Lebensqualität (Fragebogen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Behandlungsende wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen: • SPEP mit Immunfixation • UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Immunfixation • quantitative Ig Level • Serum-FLC • ggf. Skelettuntersuchung, Plasmazytom-Untersuchung und Knochenmark-Aspirat **Anmerkungen zur Erhebung der Wirksamkeit:** • Zu jedem vorgesehenen Zeitpunkt sollten Proben für die Myelom-Untersuchungen gewonnen werden. Jeweils ein Aliquot von Blut- und Urin-Proben sollte zurückgestellt werden. Die Beurteilungen der Response (d. h. SPEP, UPEP, Serum-/Urinprotein-Immunfixation, quantitative Ig-Level, freie Leichtketten im Serum und Knochenmarks-Aspirate) wurden lokal vorgenommen. Wenn lokale Laborergebnisse auf ein CR oder sCR hindeuteten, sollte entsprechend IMWG eine nachfolgende Probe gesammelt und analysiert werden. Aliquots der initialen und der nachfolgenden Probennahme wurden an das Zentrallabor zur Bestätigung der CR oder sCR geschickt. • Responses und die Zeit bis Progression wurden vom IRC nach den IMWG-Response-Kriterien mit kleinen Modifikationen entsprechend praktischer Überlegungen beurteilt. Einige Patienten in Teil 1 wurden entsprechend einer früheren Version der IMWG-Kriterien [56] beurteilt. Alle IRC-Beurteilungen für Teil 1 und Teil 2 entsprechen [22]. Da die IMWG-Kriterien nicht alle relevanten klinischen Aspekte der Multiples Myelom-Beurteilung abdecken, wendete das IRC folgende Modifikation für alle Patienten an: „Wenn die Erkrankungsparameter eines Patienten signifikant unter die Baseline-Werte gesunken sind (≥ 80 %), wird die Progression als Einzelfallentscheidung ermittelt, statt einen strikten Anstieg von 25 % vom Tiefpunkt eines einzelnen Parameters anzuwenden, solange der Patient weiterhin einen klinische Vorteil und keine klinischen Symptome oder Progressions-Marker zeigt.“ Diese Modifikation betrifft v. a. die Patienten mit FLC-Multiplem-Myelom. Entsprechend IMWG würde ein absoluter Anstieg von 10 mg/dl oder 100 mg/l vom Tiefpunkt Progression bedeuten. Jedoch haben einige Patienten mit FLC-Multiplem-Myelom bei Studieneinschluss signifikante Leiden mit einem Baseline-FLC-Wert von > 1000 mg/l, und in einigen Fällen sogar von 10.000 mg/l. Ein Patient, der eine Reduktion des Baseline-FLC-Wertes von > 1000 mg/l zu < 100 mg/l hat und dann später einen Anstieg von 100 mg/l vom Tiefpunkt hat, kann durch die Aufrechterhaltung der Erkrankungskontrolle und ein geringeres Leiden relativ zur Baseline noch einen signifikanten klinischen Nutzen haben.

		• Für die Bestätigung einer Response waren zwei aufeinanderfolgende Proben nötig; diese konnten ggf. auch am gleichen Tag entnommen werden, solange sie separat analysiert wurden. Der Zeitpunkt der initialen Untersuchung gilt als Zeitpunkt der Response für die Auswertung zeitabhängiger Endpunkte (z. B. DOR)
		• Statt SPEP konnten für die Routine-M-Protein-Bestimmung für Patienten mit IgA oder IgD Multiplem Myelom durch Nephelometrie ermittelte quantitative Ig Level verwendet werden
		• Zusätzliche Untersuchungen zur Myelom-Beurteilung zu ungeplanten Zeitpunkten waren möglich (ungeplante Visiten)
		• Zur Beschreibung pharmakokinetischer Eigenschaften wurden Plasmaproben (nur von Patienten aus Teil 1 der Studie) mittels validiertem HPLC/MS-MS hinsichtlich Selinexor-Plasmakonzentrationen untersucht.
		
		Anmerkungen zur Erhebung der Sicherheit:
		• UE wurden ab der schriftlichen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (Safety-Follow-Up-Call) bei allen Studienvisiten erfasst (jeweils alle aufgetretenen UE seit der letzten Studienvisite).
		• Der Prüfarzt oder ein Vertreter entschied, ob es sich bei einem UE um ein SUE handelt.
		• SUE wurden dem Sponsor innerhalb von 24 h berichtet.
		• Der Prüfarzt entschied entsprechend CSP Tabelle 7 [55] darüber, ob ein UE durch die Studienbehandlung bedingt war, oder nicht.
		• UE wurden bis zum Abklingen oder Rückkehr zu Baseline beobachtet oder sie wurden durch den Prüfarzt als chronisch eingestuft.
		• Persistente (chronische) UE wurden nur einmal erfasst; sofern sich ein solches UE im Schweregrad änderte, wurde es als neues UE erfasst
		• Wiederkehrende UE wurden einzeln erfasst.
		• UE, die sekundär zu anderen Ereignissen auftraten (z. B. klinische Folgeerkrankungen oder Ereigniskaskaden), wurden entsprechend ihrer ursprünglichen Ursache identifiziert. Medizinisch signifikante sekundäre UE, die mit zeitlichem Abstand zum initialen Ereignis auftraten, wurden separat erfasst.
		• Eine PD, die zum Tod führte, wurden durch den Prüfarzt als UE erfasst. Progression der Malignität (inkl. „fatal outcomes“ wurden nicht als SUE gemeldet; plötzlicher oder unerklärlicher Tod wurden als SUE erfasst.
		• Die Schwere der UE wurde vom Prüfarzt entsprechend CTCAE-Grading Scale eingestuft. Sofern für ein UE kein CTCAE Grading vorlag, wurde die Schwere entsprechend der folgenden Definitionen bestimmt:
		  ○ mild: üblicherweise vorübergehend, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
		  ○ moderat: bringt einen gewissen Grad an Unbequemlichkeit oder Sorgen für den Patienten, kann mit den täglichen Aktivitäten interferieren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ schwer: unterbricht die normalen täglichen Aktivitäten des Patienten • Auffällige Laborwerte oder Vitalzeichen verbunden mit klinischen Zeichen und/oder Symptomen wurden als UE oder SUE erfasst; der assoziierte Laborwert oder das Vitalzeichen wurde als zusätzliche Information erfasst. • Auffällige Laborwerte wurden als UE erfasst, wenn das Laborergebnis eine Anpassung oder Abbruch der Studienmedikation erforderte, einen zusätzlichen Test oder eine Operation erforderte oder mit zusätzlichen Symptomen einherging. • Klinisch signifikante Laborwerte, die bis zur EoT-Visite auffällig blieben, wurden bis 30 Tage oder bis zur Normalisierung beobachtet • Die Entwicklung neuer primärer Tumore wurde als UE bzw. je nach Schweregrad als SUE erfasst. Die Progression eines neuen Tumors wurde nicht als UE/SUE erfasst, außer sie führte zum Tod. • Blutuntersuchungen wurden an jedem Studienzentrum durch ein zertifiziertes lokales Labor durchgeführt und ein Nachweis der Laborwerte wurde dem Prüfarzt zur Verfügung gestellt. • Toxizität wurde entsprechend NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. **Qualitätssicherung:** • Vor dem Einschluss des ersten Patienten wurden in jedem Studienzentrum Einführungsveranstaltungen zum Training der Mitarbeiter hinsichtlich der Studienabläufe, der Tests und der Auswertungen durchgeführt. Studienhandbücher wurden bereitgestellt. • CRA besuchten die Studienzentren in regelmäßigen Abständen während der Studie. Die Begutachtungen wurden entsprechend den ICH- und GCP-Guidelines durchgeführt, um die Einhaltung der Protokolle, die Qualität der Daten, die Verantwortlichkeiten für die Medikamente und die Compliance mit regulatorischen Anforderungen zu gewährleisten und die Eignung der Studienzentren und deren Einrichtungen sicherzustellen. Während der Begutachtungen wurden die Daten mittels Quelldokumenten validiert. Sofern die Information im eCRF nicht konsistent mit den Quelldaten fraglich war, forderte der CRA eine Klarstellung oder Korrektur beim Studienpersonal. • Das Datenmanagement wurde mittels eines EDC Collection Tools (konform zu 21 CFR Teil 11: elektronische Aufzeichnungen, elektronische Signaturen). Die Software war validiert und die eCRF erfüllten alle Spezifikationen. Alle Anwender wurden in der Software-Anwendung geschult und Zugriff erhielt nur Personal mit Trainings-Zertifikat. • Die klinischen Mitarbeiter trugen die Patientendaten direkt in das EDC ein. Wenn die Daten nicht den vorgegebenen Parametern entsprachen, wurde eine Abweichung gemeldet und die Mitarbeiter konnten direkt Korrekturen vornehmen. Abweichungen wurden durch das Datenmanagement oder CRA beurteilt und ggf. behoben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vor einem Database-Lock wurden Qualitätskontroll-Datenüberprüfungen hinsichtlich Logik und Konsistenz durchgeführt. • Verschiedene unabhängige Audits der Studienzentren wurden durch Delegierte des Sponsors durchgeführt (siehe Appendix 16.1.8.).

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Studienbeginn (first patient enrolled): 26.05.2015
		
		Änderungen durch Amendment 2, Version 3.0, 25.09.2015
		• Änderung der Ziele von explorativ zu sekundär: „Bestimmung von ORR, DOR, PFS und OS in der Subgruppe von Patienten mit freiem Leichtketten Multiplen Myelom“
		• Ergänzung der MRD-Beurteilung für Patienten, die sCR erreicht haben, zu den explorativen Zielen
		
		Änderungen durch Amendment 3, Version 4.0, 11.08.2016
		- Überarbeitung des Studiendesigns um die Erweiterungs-Population (Teil 2) zur mITT-Population für die primäre Wirksamkeits-Analyse (ORR) zu machen; ORR für Patienten in Teil 1 werden eine sekundäre Analyse
		- Ergänzung, dass die sekundären Ziele DOR, PFS, DCR, CBR, TTP und OS separat in unterschiedlichen Subpopulationen analysiert werden (d. h. Patienten aus Teil 1a, Teil 1b und aus Teil 2 der Studie)
		- Ergänzung, dass die explorativen Endpunkte für Patienten mit penta-refractory Multiplem Myelom und Patienten mit quad-refractory Multiplem Myelom separat analysiert werden
		- Ergänzung des explorativen Endpunkts „ORR und DOR für Sd gegenüber der letzten Behandlung des Patienten“ und „ORR, DOR, PFS und OS bei Patienten mit ISS-Stadium III gegenüber ISS-Stadium I oder II“
		
		Änderungen durch Amendment 5, Version 6.0, 13.12.2017
		Änderungsgrund: Aktualisierung der statistischen Ausdrucksweise und Behebung von Inkonsistenzen
		• Aktualisierung der Ziele zur Vereinheitlichung mit dem SAP:
		  o aktualisierte Definition von CBR und DCR
		  o aktualisierte explorative Endpunkte

7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die anfängliche Fallzahl-Bestimmung für die Studie in Teil 1 basierte auf klinischen Annahmen für Patienten mit Multiplem Myelom, das bisher mit Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib behandelt wurde und refraktär gegenüber mindestens einem PI und mindestens einem IMiD war. Die Fallzahlen wurden dann für Teil 2 entsprechend klinischen Annahmen für Patienten mit Multiplem Myelom, das bisher mit Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurde und gegenüber mindestens einem PI,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens einem IMiD und Daratumumab refraktär war, aktualisiert. Vorläufige Daten einer klinischen Studie (KCP-330-001) ergaben, dass Selinexor in Kombination mit Dexamethason eine hohe Wirksamkeit hat. Daher wurde Folgendes für die Fallzahl-Bestimmung angenommen: Detektion eines ORR von ≥ 20 % gegenüber dem Schwellenwert-ORR von 10 % mit 90 % Power mittels einseitigem Test mit α = 0,025. Für die primäre Wirksamkeits-Analyse (ORR) wurde daraus eine Fallzahl von 122 Patienten mit Multiplem Myelom, das bisher mit Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurde und gegenüber mindestens einem PI, mindestens einem IMiD und Daratumumab refraktär war, ermittelt. Weitere 79 Patienten Teil 1 der Studie wurden für weitere sekundäre und explorative Analysen eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen für diese Studie geplant. Die Studie konnte durch den Sponsor jederzeit beendet werden, u. a. aus medizinischen oder ethischen Gründen, die den Erfolg der Studie beeinträchtigen oder durch Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten. Das DSMB würde den Sponsor bei Feststellung eines Sicherheits-Signals informieren. Der Sponsor würde dann in Abstimmung mit den Behörden entscheiden, ob die Studie modifiziert oder beendet wird. In diesem Falle würde der Sponsor IRB/REB/ECs und Prüfärzte informieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um eine 1-armige Studie handelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da es sich um eine 1-armige offene Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Population zur primären Analyse der Wirksamkeit:** **mITT**: Patienten aus Teil 2, d. h. Patienten mit Multiplem Myelom, das bisher mit Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab behandelt wurde und gegenüber mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und Daratumumab refraktär war, und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten (Selinexor oder Dexamethason) haben **Statistische Methode zur Bewertung des primären Wirksamkeits-Endpunktes** • Für die primäre Analyse der Überlegenheit gegenüber dem minimalen Schwellenwert-ORR wurden Analysen mit 2-seitigem, exaktem 95 %-KI für ORR in der mITT-Population berechnet. Statistische Signifikanz wurde deklariert, wenn die untere Grenze des KI über 10 % lag. **Statistische Methoden zur Bewertung der anderen Endpunkte**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Soweit möglich wurden die Endpunkte je Untersuchungszeitpunkt durch deskriptive Statistiken für die definierten Populationen (inkl. der in 12b genannten Populationen) dargestellt:
		• für stetige Variablen:
		  o Anzahl (n)
		  o Mittelwert
		  o Standardabweichung
		  o Minimum
		  o Median
		  o Maximum
		• für strikte Variablen:
		  o Häufigkeit
		  o Anteil
		• für Endpunkte der Time-to-event-Analysen (DOR, CBR, PFS, TTP)
		  o deskriptive Zusammenfassungen unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode; Median mit 95 %-KI
		  o ggf. graphische Darstellung.
		Für Analysen der primären und sekundären Endpunkte wurden Anpassungen für Kovariablen berücksichtigt.
		
		• Lebensqualität: Primäre Analyse der Änderungen des gesamt-TOI-Scores des FACT-MM pro Zeitpunkt gegenüber Baseline durch deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) und mittels gepaartem t-Test. Eine sekundäre Analyse der Lebensqualität wurde in gleicher Weise mit den Gesamtwerten aller Subskalen durchgeführt. Alle 5 Subskalen-Gesamtwerte über die Zeit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.
		• Pharmakokinetik: Selinexor-Plasmakonzentrationswerte wurden nur für Patienten aus Teil 1 ausgewertet. Sie wurden mittels nicht-linearem gemischte Effekte Modell analysiert. Als potentielle Covarianten wurden Alter, Gewicht, Geschlecht, Erkrankungsstatus, Baseline-Leber- oder Nierenfunktion, Begleitmedikamente und Behandlung verwendet.
		
		Population zur primären Analyse der Sicherheit:
		Safety Population: Patienten aus Teil 1 und 2, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten (teilweise oder komplett), post-Baseline-Sicherheitsinformationen liegen vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methoden zur Bewertung der Sicherheits-Endpunkte: • Zusammenfassung der UE: Anzahl und Anteil der Patienten mit UE; Mehrfaches Auftreten der gleichen UE beim gleichen Patienten wurde in den Tabellen nur einmal gewertet • Darstellung von UE hinsichtlich diverser Kriterien in Listen und Shift-Tables (Darstellung der Änderungen gegenüber Baseline) • Darstellung ausgewählter Laborparameter hinsichtlich diverser Kriterien mittels Listen, Shift-Tables (Darstellung der Änderung gegenüber Baseline), Box-Plots und Schwellenwert/Bereichs-Analysen • Zusammenfassung aller ärztlichen Untersuchungsergebnisse und ECOG-Werte in Listen und Schwellenwert/Bereichs-Analysen; Darstellung der Änderungen zur Baseline hinsichtlich unterschiedlicher Kriterien in Shift-Tables

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Populationen für unterstützende Wirksamkeitsanalysen (für ORR, DOR, CBR, DCR, PFS, TTP und OS)
		• **BCLPD-ref** (mITT-Subpopulation): refraktär gegenüber Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid und Daratumumab
		• **CLPD-ref** (mITT-Subpopulation): refraktär gegenüber Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid und Daratumumab
		• **BCPD-ref** (mITT-Subpopulation); refraktär gegenüber Bortezomib, Carfilzomib, Pomalidomid und Daratumumab
		• **CPD-ref** (mITT-Subpopulation): refraktär gegenüber Carfilzomib, Pomalidomid und Daratumumab
		weitere Populationen für unterstützende Wirksamkeitsanalysen
		• Populationen aus Teil 1:
		  ○ **Quad-ref**: quad-exposed, double-class-refractory Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben
		  ○ **Penta-ref**: penta-exposed/TCR Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben
		  ○ **6DosesPerCycle** quad-exposed/DCR und penta-exposed/TCR Patienten, Studienbehandlung 2 × wöchentlich für 3 Wochen pro 4-Wochen-Zyklus
		  ○ **8DosesPerCycle**: quad-exposed, double-class-refractory und penta-exposed/TCR, Studienbehandlung 2 × wöchentlich kontinuierlich im 4-Wochen-Zyklus
		
		Populationen zur unterstützenden Analyse der Sicherheit (UE):
		• **Teil 2 Safety Population**: Patienten aus Teil 2, Studienbehandlung erhalten
		• **Teil 1 Safety Population**: Patienten aus Teil 1, Studienbehandlung erhalten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• **Gesamt-Safety Population**: alle Patienten, die die Studienbehandlung erhalten haben
		• **all penta-ref:** penta-exposed/TCR, Teil 1 und Teil 2 und mind. 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten
		• **High-Risk-Population** (mITT-Subpopulation): Patienten aus Teil 2, mind. 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten und mind. eine der folgenden Chromosomenanomalien: del (17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) und 1q21, mind. 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten
		• **Teil2-Efficacy-Evaluable** (mITT-Subpopulation): mind. 1 adäquate post-Baseline IRC-Response-Beurteilung des Multiplen Myeloms
		• **Teil 2 PP-Population** (mITT-Subpopulation): Patienten aus Teil 2, ≥ 70 % der Studienbehandlung erhalten, ≥ 1 adäquate Response-Untersuchung post-Baseline
		
		• Als unterstützende Analysen wurden ORR und KI auch wie folgt berechnet:
		  o Verwendung folgender Populationen: BCLPD-ref, CLPD-ref, BCPD-ref, CPD-ref, all penta-ref, high-risk, EE, PP, Teil-1-quad-ref, Teil-1-penta-ref, 6DosesPerCycle und 8DosesPerCycle
		  o basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes
		  o bei Patienten mit R-ISS Stadium I / II / III
		  o bei US-Patienten / nicht-US-Patienten
		  o bei Patienten mit FLC-Myelom / Patienten mit nicht-FLC-Myelom
		  o bei Patienten, die Daratumumab in Kombination erhalten haben / Patienten, die Daratumumab in Monotherapie ± Dexamethason erhalten haben
		  o bei Patienten, die Daratumumab bei der letzten Behandlung erhalten haben gegenüber den Patienten, die Daratumumab nicht bei der letzten Behandlung erhalten haben
		
		Für den Vergleich der ORR zwischen den Subgruppen wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.
		
		Subgruppenanalysen:
		Subgruppenanalyen für ausgewählte Wirksamkeits-Endpunkte wurden für folgende Subgruppen durchgeführt:
		• R-ISS (Stadium I / II / III)
		• Region (US-Patienten / nicht-US-Patienten)
		• Patienten mit FLC-Multiplem Myelom (ja / nein); Patienten mit FLC-Multiplem Myelom sind definiert als Patienten ohne messbare Erkrankung durch SPEP und UPEP, aber mit messbarer Erkrankung durch FLC, basierend auf den Baseline-Werten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Daratumumab-Vortherapie (Kombinationstherapie / Monotherapie ± Dexamethason) • letzte Vortherapie Daratumumab (ja / nein) • Daratumumab in Kombinationstherapie erhalten / Daratumumab als Monotherapie ± Dexamethason erhalten • Daratumumab als letzte Myelom-Vortherapie erhalten / kein Daratumumab als letzte Myelom-Vortherapie erhalten
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend, da es sich um eine 1-armige offene Studie handelt. b) Insgesamt 123 Patienten wurden in Teil 2 behandelt (1 Patient hatte vorher kein Carfilzomib). c) Die Analyse wurde für folgende Populationen durchgeführt: <u>Populationen für die Wirksamkeits-Analysen:</u> • mITT: 122 Patienten • BCLPD-ref: 83 Patienten • CLPD-ref: 101 Patienten • BCPD-ref: 94 Patienten • CPD-ref: 117 Patienten <u>Populationen für die Sicherheits-Analysen:</u> • Teil 2-Safety-Population: 123 Patienten • Teil-1-Safety-Population: 79 Patienten • Gesamt-Safety-Population: 202 Patienten <u>Populationen für zusätzliche Analysen:</u> • All Penta-Ref (mITT + Teil 1-penta-ref.): 152 Patienten • Teil 2-Hochrisiko-Population: 65 Patienten • Teil 2-Efficacy-Evaluable: 112 Patienten • Teil 2-Per-Protocol-Population: 119 Patienten • Patienten mit penta-refractory Multiplem Myelom in Teil 1-Safety-Population: 31 Patienten • Patienten mit quad-refractory Multiplem Myelom in Teil 1-Safety-Population: 48 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	

Begründung Behandlungsende (End of treatment); Datenschnitt 07.09.2019	**Anzahl**	
	Teil 1 N = 79	**Teil 2 N = 123**
gesamt	79	123

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><tr><td>PD</td><td>45</td><td>70</td></tr><tr><td>Tod durch PD</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>UE/Toxizität</td><td>18</td><td>39</td></tr><tr><td>Ärztliche Entscheidung</td><td>11</td><td>4</td></tr><tr><td>Abbruch durch Patienten</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>Sonstiges</td><td>1</td><td>5</td></tr></table> Alle Patienten haben die Studienbehandlung zum Datenschnitt vom 07.09.2019 beendet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First patient enrolled: 26.05.2015 = Studienbeginn (first patient treated: 26.05.2015) Last patient enrolled: 23.03.2018 Last patient last visit: 26.07.2019 Primäre Analyse/Datenschnitt: 24.04.2018 Finale Analyse/Datenschnitt: 07.09.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete, nachdem alle Patienten die 1-Jahres-Follow-up-Zeit beendet hatten (d. h. alle Patienten waren gestorben, waren für 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung nachbeobachtet, waren Lost-To-Follow-Up oder hatten ihr Einverständnis zurückgezogen).

a: nach CONSORT 2010.

5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3; ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; aPTT: aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time); AST: Aspartat-Aminotransferase; C1D1: Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1); CBR: Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens); CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; CFR: Code of Federal Regulations; CR: Complete Response (Vollständige Response); CRA: klinischer Monitor (Clinical Research Associates); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); EC: Ethikkomitee (Ethics Committee); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EDC: Electronic Data Capture; EDTA: Ethylendiamintetraacetat; EKG: Elektrokardiogramm; EoT: Behandlungsende (End of Treatment); FACT-MM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myloma; FDA: Food and Drug Administration; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; FLC: Freie Leichtkette (Free Light Chain); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-colony Stimulating Factor); GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor); Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ISS: International Staging System; MCH: Mittleres korpusukuläre Hämoglobin (Mean Corpuscular Hemoglobin); MCHC: Mittlere korpusukuläre Hämoglobin-Konzentration (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration); MCV: Mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten (Mean Corpuscular Volume); mITT: modified Intent-To-Treat; MR: Mininal Remission (Minimale Remission); MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); NCI: National Cancer Institute; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
(Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; PN: Periphere Neuropathie; PP: Per-Protocol; PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); REB: Research Ethics Board; R-ISS: Revised International Staging System; SAP: Statistischer Analyseplan; sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason; SPEP: Serumproteinelektrophorese; TCR: Triple-Class-Refractory; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); TTP: Time To Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; UPEP: Urinproteinelektrophorese; USA: United States of America; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response); WBC: Leukozyten (White Blood Cells)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

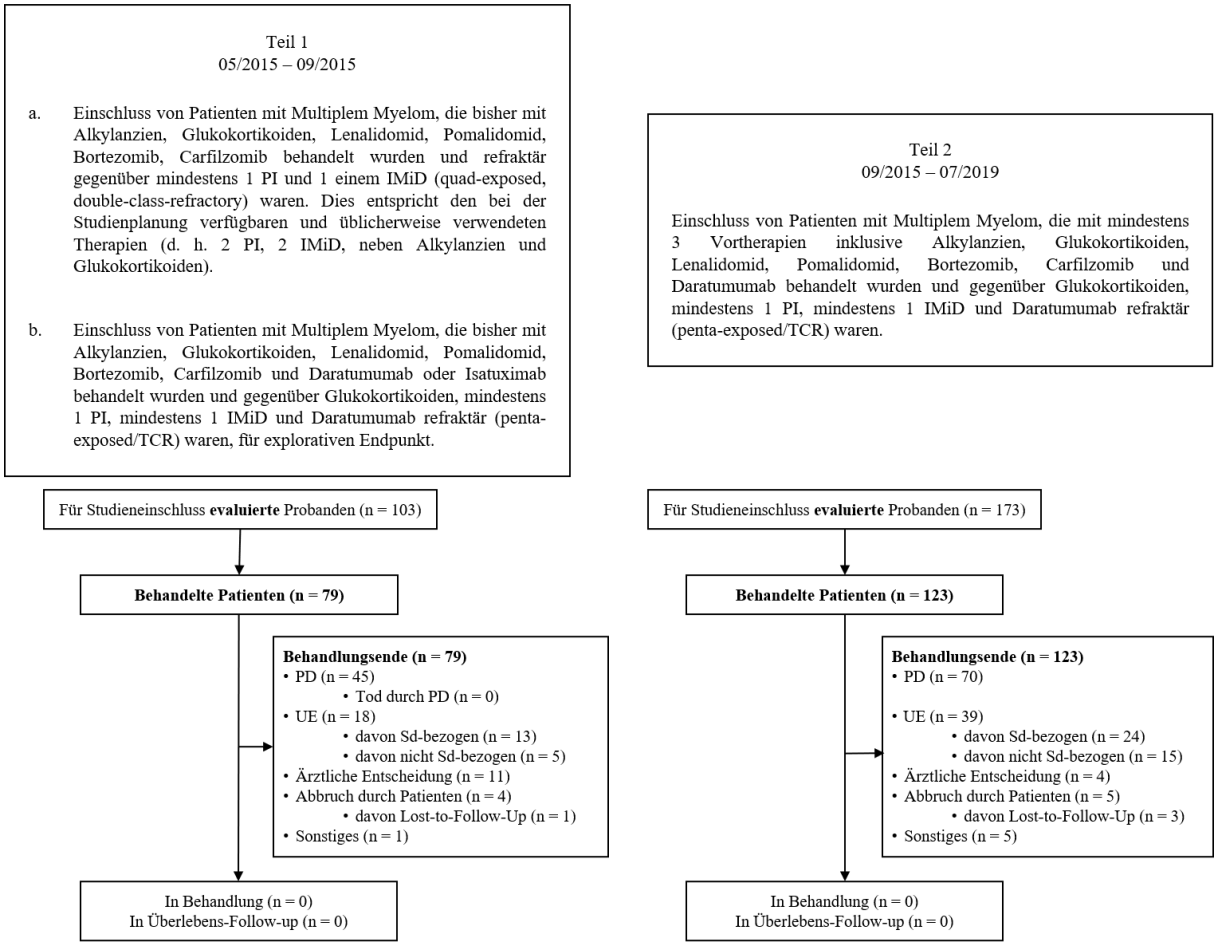

Abbildung 4-20: Flow-Chart für die Studie STORM, Datenschnitt 07.09.2019

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie XPORT-MM-028

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Einteilung der Studie** <u>Teil 1 (Dosisoptimierung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason für penta-refraktäre Patienten mit Multiplen Myelom):</u> Einschluss von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit mindestens 4 Vortherapien behandelt wurden und gegenüber mindestens 2 PI, mindestens 2 IMiD und mindestens 1 CD-38-mAK refraktär (penta-refraktär) waren. a) Dosierung Selinexor und Dexamethason, Sd-40 BIW: 40 mg Selinexor, 20 mg Dexamethason, jeweils zweimal wöchentlich (twice-weekly, BIW) b) Dosierung Selinexor und Dexamethason, Sd-100 QW: 100 mg Selinexor, 40 mg Dexamethason, jeweils einmal wöchentlich (once-weekly, QW) c) Dosierung Selinexor und Dexamethason Sd-80 BIW: 80 mg Selinexor, 20 mg Dexamethason, jeweils BIW <u>Teil 2 Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) für triple-class refraktäre Patienten:</u> Einschluss von Patienten mit Multiplen Myelom, die refraktär auf mindestens 1 PI, mindestens 1 IMiD und mindestens 1 CD-38-mAK (triple-class refraktär) sind. **Hauptziel** Bestimmung einer optimierten Dosis anhand der Auswertung der Wirksamkeit der Sd-Behandlungen (Sd-40 BIW; Sd-100 QW; Sd-80 BIW) basierend auf ORR (schließt PR, VGPR, CR und sCR ein) bei Patienten mit Multiplen Myelom, das mit mindestens vier Vortherapien behandelt wurde und das gegenüber mindestens 2 PI, mindestens 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär war (Teil 1). Auswertung der Wirksamkeit von SVd bei Patienten mit Multiplen Myelom, das auf mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär war.

		Nebenziele
		Auswertung folgender Parameter je Studienteil (Teil 1a, 1b, 1c; Teil 2):
		• DOR
		• CBR (= sCR + CR + VGPR + PR + MR) und DCB
		• DCR (= CBR + SD; für mindestens 12 Wochen)
		• PFS
		• OS
		• TTNT
		• Sicherheit und Verträglichkeit
		• Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit (Bewertung mittels NCI CTCAE v 5.0) für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben
		
		Explorative Ziele
		• Korrelation von klinischen oder pathologischen Faktoren mit den Wirksamkeitsendpunkten (z. B. ORR, DOR, PFS, OS) um mögliche Einflüsse dieser Faktoren auf die Wirksamkeit der Behandlung in den Studienarmen zu bestimmen. Dazu wurden folgende Untersuchungen angestellt.
		  o Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten aus dem Sd-40 BIW- oder Sd-100 QW-Arm mit denen aus dem Sd-80-Arm.
		  o Einfluss des Ansprechens des Patienten auf die vorangegangene Therapie, aufgeschlüsselt nach Studienarm.
		  o Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte von Patienten mit R-ISS Stadium I, II oder III (oder auch R-ISS I+II gegenüber R-ISS III).
		• Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Selinexor und Bortezomib in der ausgewählten Patientenpopulation
		• Untersuchung der Lebensqualität zu Baseline und des Effekts der Behandlung auf die Lebensqualität anhand des EORT-QLQ-MY20-Fragebogens
		• Machbarkeitsuntersuchung zur Datenerhebung außerhalb von klinischen Studien mithilfe digitaler Technologie und Bestimmung ihrer Validität mittels eines Goldstandards-Instruments für Lebensqualität. Die Erhebung erfolgte als Fernmonitoring mit einem digitalen Aktivitätsarmband
		• Identifizierung prädiktiver Biomarker für eine Response auf die Studienbehandlung und Untersuchungen zum Wirkmechanismus bei Patienten mit penta- bzw. triple-class-refraktärem Multiplen Myelom. Dazu wurden Korrelationsstudien durchgeführt, um die Response auf die Studienbehandlung in Bezug zu folgenden Parametern zu bringen:
		  o zytogenetische und FISH-Prognosemarker, inkl. p53-Anomalien (z. B. del 17p13) und anderen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Chromosomenabberationen (z. B. t(4;14), t(14;16), amp(1q21), del 13Rb locus, t(11;14), del 1p32 und del 13q34) und zytogenetischen Multiples Myelom-Klassifizierungen o Veränderungen in ausgewählten Biomarkern (z. B. Veränderungen der Expressionslevel und/oder Lokalisierung der Gendprodukte wie XPO1, p53, p65, Iκb, GR, Survivin und Ki67) in Folge der Behandlung. o Prädiktive Biomarker aus genetischen Analysen inklusive aber nicht limitiert auf DNA- oder RNA-Sequenzierung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine mehrarmige, multizentrische, offene Phase-2b-Studie mit zwei parallelen Teilen 1 und 2. Der dreiarmige Teil 1 der Studie dient zur Dosisoptimierung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason als Behandlung von Patienten mi penta-refraktärem Multiplen Myelom. In dem einarmigen Teil 2 der Studie wird die Wirksamkeit der Kombination von Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom getestet, die triple-class refraktär sind. <u>Teil 1:</u> 93 Patienten mit einem Multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben und die refraktär auf mindestens 2 PI, 2 IMiD und einen CD38-mAK refraktär sind, wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme mit unterschiedlichen Dosierungsschemata von Selinexor und Dexamethason randomisiert: Sd-40-BIW-Arm (n = 31): 40 mg Selinexor, 20 mg Dexamethason, jeweils zweimal wöchentlich (28-Tage-Zyklen) Sd-100-QW-Arm (n = 31): 100 mg Selinexor, 40 mg Dexamethason, jeweils einmal wöchentlich (28-Tage-Zyklen) Sd-80-BIW-Arm (n = 31): 80 mg Selinexor, 20 mg Dexamethason, jeweils zweimal wöchentlich (28-Tage-Zyklen) <u>Teil 2 (SVd-Arm):</u> 41 Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und die refraktär auf mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK sind, werden mit der Dreifach-Kombination von Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason und folgendem Dosierungsschema behandelt: SVd (n = 41): 100 mg Selinexor und 40 mg Dexamethason, jeweils einmal wöchentlich und 1,3 mg/m^2 Bortezomib einmal wöchentlich außer in Woche 5 (35-Tage-Zyklen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Teil 1:</u> Einschluss von Patienten mit einem Multiplen Myelom, die mindestens 4 Myelom-Vortherapien erhalten haben und die refraktär auf mindestens 2 PI, 2 IMiD und einen CD38-mAK refraktär sind. Refraktärität war definiert als ≤ 25 % Ansprechen auf die Behandlung (≤ MR) oder Progression während oder innerhalb 60 Tage nach Abschluss der Behandlung entsprechend der IMWG-Response-Kriterien. <u>Teil 2:</u> Einschluss von Patienten mit Multiplen Myelom, die 1 – 5 Myelom-Vortherapien erhalten haben und die refraktär auf mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK sind. **Einschlusskriterien (Studienprotokoll Version 3)** 1. Eine schriftliche Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit föderalen, lokalen und Instituts-Richtlinien musste vorliegen. 2. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. 3. Nachweisbares Multiples Myelom entsprechend IMWG-Guideline, definiert durch mindestens eins der folgenden Kriterien: a. M-Protein im Serum ≥ 0,5 g/dl, nachgewiesen durch SPEP; oder quantitative IgA-Messung für IgA-Myelome b. M-Protein-Exkretion im Urin ≥ 200 mg/24h c. FLC ≥ 100 mg/l, sofern das FLC-Verhältnis auffällig war 4. ECOG-Status ≤ 2 5. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten zustimmen, zwei Methoden zur Schwangerschaftsverhütung zu verwenden (inkl. eine hoch effektive und eine effektive Methode) und mussten beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest haben. Männliche Patienten mussten eine effektive Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung verwenden, wenn sie mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren. Frauen mussten die effektiven Methoden zur Schwangerschaftsverhütung während der Studie und für sieben Monate (Männer für vier Monate) nach der letzten Dosis der Studienbehandlung verwenden. 6. Alle Patienten haben eingewilligt, ein Knochenmarkaspirat zum Zwecke der genetischen DNA- bzw. RNA-Testung zur Verfügung zu stellen. **Ausschlusskriterien** 1. Aktive Plasmazellleukämie. 2. Dokumentierte systemische Leichtketten-Amyloidose.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Aktives, das ZNS betreffendes Multiples Myelom. 4. Nur Teil 1: > 2 periphere Neuropathie oder ≥ 2 periphere Neuropathie mit Schmerz bei Baseline, unabhängig davon ob der Patient zu diesem Zeitpunkt eine medikamentöse Behandlung erhalten hat. 5. Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie oder jede andere Tumorbehandlung (inkl. Therapien im Rahmen klinischer Studien) ≤ 2 Wochen vor C1D1 (Steroide waren erlaubt bis zu einer Dosis von 40 mg pro Tag für vier Tage in den zwei Wochen vor C1D1). 6. Aktives Graft-versus-Host-Disease (nach allogener Stammzelltransplantation) an C1D1. 7. Anhaltende klinisch signifikante nicht-hämatologische Toxizitäten ausgehend von vorangegangenen Therapien, die einen Grad > 2 an C1D1 haben. 8. Unzureichende Leberfunktion, definiert als ein Gesamt-Bilirubin-Wert ≥ 2× ULN (upper limit of normal, oberes Limit von normal) (≥ 3× ULN bei Patienten mit Gilbert Syndrom), Aspartattransaminase- (AST-)Werte ≥ 2,5× ULN und Alanintransaminase-(ALT-)Werte ≥ 2,5× ULN. 9. Unzureichende Nierenfunktion, definiert als eine geschätzte Kreatinin-Clearance < 20 ml/min, errechnet über die Formal nach Cockroft und Gault 10. Unzureichende Blutbildungsfunktion, definiert wie folgt: a. Gesamt-Neutrophilenzahl < 1.000/mm³ b. Thrombozytenzahl < 75.000/mm³ c. Hämoglobin-Werte < 8,5 g/dl 11. Lebenserwartung < 4 Monate, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes. 12. Größere Operation innerhalb 4 Wochen vor C1D1. 13. Unkontrollierte aktive Infektionen, die die parenterale Gabe antibiotischer, antiviraler oder antifungizider Medikamente innerhalb einer Woche vor C1D1 erforderten. 14. Jede aktive gastrointestinale Funktionsstörung, die die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, beeinträchtigt, oder jede aktive gastrointestinale Funktionsstörung, die mit der Absorption der Studienbehandlung interferieren könnte. 15. Bekannte aktive Hepatitis A-, B- oder C-Infektion; oder Patienten, von denen bekannt war, dass sie positiv für HCV-RNA oder Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigene sind. 16. Erhalt von Transfusionen: a. Thrombozyten-Transfusion innerhalb einer Woche vor C1D1. b. Erythrozyten-Transfusion innerhalb 2 Wochen vor C1D1. 17. Erhalt der folgenden blutbildenden Wachstumsfaktoren innerhalb von 2 Wochen vor C1D1: G-CSF, GM-CSF, Erythropoietin oder Megakaryozyten-Wachstumsfaktor. 18. Schwangerschaft oder Stillzeit. 19. Bekannte Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber Glukokortikoiden an C1D1.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		20. Begleitende Therapie mit zugelassenen oder in Erprobung befindlichen Krebsmedikationen inklusive topischer Therapien. 21. Vorangegangene Exposition gegenüber SINE, inklusive Selinexor 22. Jede schwerwiegende, aktive psychiatrische oder medizinische Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienbehandlung interferieren könnte. 23. Kontraindikationen auf jegliche der notwendigen Begleitmedikamente oder unterstützende Behandlungen. Patienten, die die Einverständniserklärung unterschieben, aber keine Studienbehandlung erhalten haben (egal aus welchem Grund), wurden als Screening Failures definiert. Die entsprechenden Patienten wurden ausgeschlossen und ersetzt bzw. ggf. noch einmal gescreent.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 16 Studienzentren in 2 Ländern (Griechenland und Israel) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Dosierungsschemata:** <u>Teil 1 (Patienten mit penta-refraktärem Multiplen Myelom):</u> <u>4-Wochen-Zyklen (28-Tage-Zyklen)</u> a. Sd-40-BIW-Arm: • Selinexor: 40 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 und 24 jedes 28-Tage-Zyklus • Dexamethason: 20 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 und 24 jedes 28-Tage-Zyklus b. Sd-100-QW-Arm: • Selinexor: 100 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus • Dexamethason: 40 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 8, 15, und 22 jedes 28-Tage-Zyklus (Dexamethason kann ebenso als 20 mg orale Dosierungen an den Tagen 1 und 2 jeder Woche gegeben werden) c. Sd-80-BIW-Arm: • Selinexor: 80 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 und 24 jedes 28-Tage-Zyklus • Dexamethason: 20 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 und 24 jedes 28-Tage-Zyklus <u>Teil 2 (Patienten mit triple-class refraktärem Multiple Myelom):</u> 5-Wochen-Zyklen (35-Tage-Zyklen): • Selinexor: 100 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 jedes 35-Tage-Zyklus • Bortezomib: 1,3 mg/m^2 subkutane Dosierung an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 35-Tage-Zyklus • Dexamethason: 40 mg orale Dosierung an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 jedes 35-Tage-Zyklus (Dexamethason kann ebenso als 20 mg orale Dosierungen an den Tagen 1 und 2 jeder Woche gegeben werden)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verpasste oder erbrochene Dosierungen Mit verpassten Dosierungen (versehentlich nicht eingenommen) jeglicher Studienmedikation wurde wie folgt verfahren: • Nur für die Studienarme Sd-40-BIW und Sd-80-BIW: Falls eine Dosierung verpasst wurde, wurde der Dosierungsplan so angepasst, dass in der betreffenden Woche zwei Dosierungen mit mindestens 36 Stunden Abstand zwischen verabreicht werden konnten. • Nur für die Studienarme Sd-100-QW und SVd: Falls eine Dosierung verpasst wurde, wurde diese Dosierung am folgenden Tag eingenommen. • Falls eine Dosierung ausgelassen werden musste (bspw. auf Grund einer Empfehlung des Prüfarztes, bspw. bei einem UE oder einem Protokoll- oder Studien-bezogenen Grund), wurde die nächste Dosierung dem ursprünglichen Dosierungsplan entsprechend eingenommen. Dosierungen wurden weniger als 36 Stunden getrennt voneinander eingenommen und alle verpassten oder verspäteten Dosierungen wurden dokumentiert. • Falls ein Patient einen vollständigen 1- oder 2-wöchigen Zeitraum der Studienbehandlung während eines Zyklus auf Grund von Ereignissen verpasst hat, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (wie bspw. eine notwendige medizinische Prozedur oder ein unvorhersehbarer persönlicher Notfall) wurden die Dosierungen der verpassten Tage nicht ersetzt. • Falls eine Dosierung von Selinexor innerhalb einer Stunde nach Einnahme erbrochen wurde und alle intakten Tabletten erscheinen, werden diese ersetzt. Falls das Erbrechen später als eine Stunde nach Einnahme geschieht, wird die Dosierung als komplett verabreicht gewertet. **Behandlungsdauer** Bei Eintritt eines der folgenden Kriterien wurde die Studienbehandlung beendet (die Studienbehandlung konnte jedoch auch fortgeführt werden, wenn in Folge einer Untersuchung und Dokumentation durch den Prüfarzt und Beratung mit dem Medical Monitor die Entscheidung getroffen wurde, dass der Patient wahrscheinlich von einer weiteren Studienbehandlung profitieren könnte): • Progression, entsprechend Protokoll • Unzumutbare UE oder Toxizität, die nicht durch eine unterstützende Behandlung behandelt werden konnten. • Jeglicher andere medizinische angemessene Grund oder signifikante Verletzung des Studienprotokolls nach Meinung des Prüfarztes. • Schwangerschaft • Noncompliance

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• freiwilliger Rücktritt des Patienten von der Behandlung **Anpassungen** Dosisanpassungen von Selinexor zur Optimierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit waren nach Beurteilung von UE nach Absprache mit dem medizinischen Monitor möglich. Empfohlene Dosis-Level der Dosisanpassungen und zu Begleitmedikationen sind in den Tabellen 4 bzw. 5 des XPORT-MM-028 CSP zusammengefasst [19]. Jede Dosisanpassung oder Behandlungsverzögerung wurde zusammen mit dem jeweiligen Grund dokumentiert. Wenn eine Toxizität im Zusammenhang mit der Studienmedikation eine Verzögerung der Behandlung um mehr als 28 Tage erfordert hat, wurde die Behandlung des Patienten mit der Studienmedikation nach Beratung mit dem Medical Monitor beendet. Für alle hämatologischen oder nicht-hämatologischen UE mit einem Grad ≥ 3, die nicht im Zusammenhang mit Selinexor stehen, konnte im Ermessen des Studienarztes die Behandlung mit Selinexor fortgeführt werden, nachdem eine dokumentierte Beratung mit dem medizinischen Monitor stattgefunden hat. Für alle UE im Zusammenhang mit Selinexor konnte eine Wiedererhöhung der Dosis in Betracht genommen werden, wenn die verschriebene Dosisreduktion oder -unterbrechung zu einer gesundheitlichen Stabilisierung der UE von ≥ 4 Wochen geführt hat. Dies erfolgte nach dokumentierter Zustimmung durch den medizinischen Monitor. Bei UE, die im Zusammenhang mit Dexamethason oder Bortezomib aufgetreten sind, wurden Dosisanpassungen entsprechen den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation umgesetzt. Falls eines solcher UE das Absetzen einer der beiden Medikamente, aber nicht von Selinexor notwendig gemacht hat, konnte Selinexor weiterhin eingenommen werden. **Allgemeines** Dexamethason sollte ungefähr eine halbe Stunde vor Selinexor verabreicht werden. Im SVd-Arm sollte Bortezomib ungefähr eine Stunde nach Selinexor verabreicht werden. Das Selinexor-Studienmedikament lag in Form von Filmtabletten zur oralen Einnahme (á 20 mg) in Plastik-Blistern mit Aluminiumfolie und einer zweiten Papierhülle mit Kindersicherung vor. Hinweise zur Einnahme von Selinexor: • kann mit oder ohne Aufnahme fester Nahrung eingenommen werden • mit mindestens 120 ml Flüssigkeit • Filmtabletten im Ganzen (nicht zerkleinert) einnehmen, um erhöhtes Risiko einer dermatologischen Toxizität bei Hautkontakt mit dem Pulver zu vermeiden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Dexamethason lag in Tablettenform vor. Es sollte jeweils zusammen mit Selinexor eingenommen werden.
		Bortezomib wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht.
		Für die Einnahme zu Hause erhielten die Patienten Selinexor- und Dexamethason-Tabletten von der Krankenhaus-Apotheke. Zur Kontrolle der Einnahme wurden die Patienten bei jedem Klinikbesuch befragt und die Filmtabletten wurden gezählt.
		
		Begleitbehandlungen
		Begleitbehandlungen für eine optimale medizinische Versorgung wurde allen Patienten in der Studie zur Verfügung gestellt. Zusätzlich zu den im Folgenden genannten prophylaktischen Behandlungen wurde eine Begleitbehandlung ebenfalls an der Clinical Practice in Oncology Leitlinie des NCCN orientiert und im Ermessen des Prüfarztes umgesetzt.
		• 5-HT3-Antagonisten und Olanzapin:
		Sofern nicht kontraindiziert wurden zur Reduktion von Übelkeit allen Patienten 5-HT3-Antagonisten (bspw. Ondansetron 8 mg oder ein Äquivalent) verabreicht, beginnend eine Stunde vor der ersten Selinexor-Dosierung und fortlaufend alle 8 Stunden (also 3 × am Tag) für 3 Tage während der ersten 2 Behandlungszyklen der Studie oder länger falls erforderlich. Alternative Antiemetika konnten ebenso genommen werden, falls der Patient 5-HT3-Antagonisten nicht verträgt oder diese einen ungenügenden antiemetischen Effekt gezeigt haben. Zusätzlich haben Patienten mindestens in den ersten 2 Monaten der Studie und zum ersten Mal an Tag 1 täglich 5 mg Olanzapin p. o. bekommen. Die Olanazapin-Dosierung konnte nach 2 Monaten der antiemetischen Kombinationstherapie reduziert oder beendet werden falls die Übelkeit gut beherrschbar war.
		• Weiterhin konnten Patienten andere unterstützende Medikationen inklusive einer prophylaktischen Unterstützung des Flüssigkeitshaushalts erhalten. Unterstützende Medikationen inklusive zusätzlicher Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen, zur Magensäurereduktion (Protonenpumpenhemmer und/oder H2-Blocker) oder andere Medikationen konnten wie folgt verabreicht werden:
		  o Appetitanreger: Megestrolacetat dosiert zu 400800 mg täglich. Mirtazapin 15 mg p. o. täglich abends.
		  o Zentralwirkende Substanzen: Entsprechend der NCCN Clinical Practice Guideline
		  o Neurokinin-1-Rezeptor-(NKR1-)Antagonist: Aprepitant oder ein Äquivalent sollte in Betracht gezogen werden und war akzeptabel bei Patienten, die an starker Übelkeit und Erbrechen litten.
		
		Begleitmedikationen oder -behandlungen:
		Begleitende Medikationen umfassten jegliche verschreibungspflichtigen oder freiverkäuflichen Präparate, inklusive Blut oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Blutprodukte, Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, freiverkäufliche Medikamente und pflanzliche Präparate, die während der Studie angewendet wurden. Patienten konnte ihre bei Baseline erhaltene Medikamente beibehalten. Alle Begleitmedikationen wurden im elektronischen Prüfbogen (eCRF) dokumentiert. Jegliche diagnostische, therapeutische oder operative Behandlung, die während der Studie durchgeführt wurde, wurde mit Datum, Beschreibung der Behandlung, und jeglichen klinischen Befunden dokumentiert. Bei Patienten, die Bortezomib erhalten haben, sollten antivirale Medikamente entsprechend der Fachinformation des Bortezomib Präparats in Betracht gezogen werden. Falls es klinisch indiziert war, waren palliative Strahlentherapien zulässig. In diesen Fällen sollte die Studienbehandlung für jeweils 2 Tage vor und nach der Strahlentherapie unterbrochen werden. In keinem Fall sollte die Studienbehandlung nur auf Grund einer Strahlentherapie abgebrochen werden. **Einschränkungen von Begleitbehandlungen:** • Es waren keine weiteren Tumortherapien oder andere Studien-Medikamente erlaubt. • Die Verwendung jeglicher Immunsuppressiva während der Studie musste vom medizinischen Monitor bestätigt werden. • Für Einschränkungen von Begleitbehandlungen bei der Gabe von Bortezomib und Dexamethason wurden die jeweilige aktuelle Empfehlung aus der Fachinformation verwendet. • Nur an Tagen der Selinexor-Dosierung durfte die Dosis von Paracetamol oder Paracetamol-enthaltenden Produkten 1 g/Tag nicht überschreiten. • Die gemeinsame Verabreichung von starken CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren mit Bortezomib resultiert in verringerten bzw. erhöhten Bortezomib-Werten im Blut und sollte somit vermieden werden. Falls Bortezomib dennoch mit einem starken CYP3A4-Inhibitor verabreicht werden musste, mussten Patienten sorgfältig auf eine Bortezomib-Vergiftung beobachtet werden und eine Dosisreduktion von Bortezomib sollte abgewogen werden. Jegliche gemeinsame Verabreichung von Bortezomib mit einem moderaten oder starken CYP3A4-Induktor oder -Inhibitor sollte sorgfältig erfasst werden. Appendix 3 des XPORT-MM-028 CSP enthält eine Auflistung der moderaten und starken CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren [19].
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	**Vorbemerkung** Die Response-Kategorien PD, MR, PR, VGPR, CR und sCR in den folgenden Wirksamkeitsendpunkten wurden entsprechend der IMWG-Response-Kriterien definiert. **Primärer Wirksamkeits-Endpunkt**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• **ORR**: Anteil der Patienten mit Response, einschließlich PR, VGPR, CR und sCR, separat für jeden Studienarm **Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte** • **DOR**: Zeitspanne zwischen erstem Auftreten einer bestätigten Response ≥ PR und PD oder Tod jeglicher Ursache (entsprechend IRC) • **CBR**: Anteil der Patienten, die eine bestätigte MR oder besser (bspw. MR, PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht haben • **DCR**: Anteil der Patienten, die SD oder besser für mind. 12 Wochen erreicht haben • **PFS**: Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis IRC-PD-Bestätigung oder Tod (unabhängig von der Todesursache) • **OS**: Zeitspanne zwischen Start der Studienbehandlung und Tod (unabhängig von der Todesursache) • **TTNT**: Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zur ersten Dosis einer neuen Myelom-Therapie nach der Studienbehandlung oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat **Sicherheits-Endpunkte** • **Sicherheit und Verträglichkeit** (Bewertung von UE mittels NCI CTCAE v 5.0) **Explorative Endpunkte und Analysen** Die folgenden klinischen oder pathologischen Faktoren wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf ORR, DOR, PFS und OS bei den Patienten analysiert, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben: • Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten, die in den Studienarmen Sd-40 BIW oder Sd-100 QW im Vergleich zu Patienten im Studienarm Sd-80 BIW • Das Ansprechen des Patienten auf die vorherige Myelomtherapie, aufgeschlüsselt nach Studienarm • Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten, mit R-ISS Stadium I im Vergleich mit Stadium II und im Vergleich mit Stadium III (oder I und II im Vergleich mit III) • Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Selinexor und Bortezomib in der ausgewählten Patienten-population • Untersuchung der Lebensqualität zu Baseline und des Effekts der Behandlung auf die Lebensqualität • Machbarkeitsuntersuchung zur Datenerhebung außerhalb von klinischen Studien mithilfe digitaler Technologie und Bestimmung ihrer Validität mittels eines Goldstandards-

		Instruments für Lebensqualität. Die Erhebung erfolgte als Fernmonitoring mit einem digitalen Aktivitätsarmband
		• Identifizierung prädiktiver Biomarker für eine Response auf die Studienbehandlung und Untersuchungen zum Wirkmechanismus bei Patienten mit penta- bzw. triple-class-refraktärem Multiplen Myelom. Dazu wurden Korrelationsstudien durchgeführt, um die Response auf die Studienbehandlung in Bezug zu folgenden Parametern zu bringen:
		  ○ zytogenetische und FISH- Prognosemarker, inkl. p53-Anomalien (z. B. del 17p13) und anderen Chromosomenabberationen (z. B. t(4;14), t(14;16), amp(1q21), del 13Rb locus, t(11;14), del 1p32 und del 13q34) und zytogenetischen Multiples Myelom-Klassifizierungen
		  ○ Veränderungen in ausgewählten Biomarkern (z. B. Veränderungen der Expressionslevel und/oder Lokalisierung der Genprodukte wie XPO1, p53, p65, Iκb, GR, Survivin und Ki67) in Folge der Behandlung.
		Prädiktive Biomarker aus genetischen Analysen inklusive aber nicht limitiert auf DNA- oder RNA-Sequenzierung
		
		Erhebungszeitpunkte und -methoden
		Vor der ersten Dosis der Studienmedikation wurden Baselinewerte der Patienten im Rahmen des Screenings und an C1D1 erhoben. Darüber hinaus erfolgten folgende Studienvisiten:
		• Zyklus 1: Tag 8 und Tag 15
		• Zyklus 2: Tag 1 und Tag 15
		• Zyklus ≥ 3: Tag 1
		Zum Ende der Studienbehandlung wurde eine EoT-Visite durchgeführt. Im Follow-Up sollten die Patienten ein Jahr lang alle 3 Monate untersucht werden. Wenn eine Untersuchung nicht möglich war, gab es einen telefonischen Kontakt.
		Vor der ersten Dosis der Studienbehandlung wurden folgende Untersuchungen bei Screening oder an C1D1 durchgeführt bzw. Proben entnommen:
		• Körpergröße (nur bei Screening)
		• Gewicht
		• Körperoberfläche (nur bei Screening)
		• vollständige körperliche Untersuchung inkl. Vitalzeichen (nur bei Screening)
		• symptomorientierte körperliche Untersuchung, inkl. Vitalzeichen (C1D1)
		• Ermittlung des ECOG-Status
		• 12-Kanal-EKG
		• augenärztliche Untersuchung durch Optiker oder Augenarzt
		• Erfassung der Lebensqualität mittels des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-MY20 Fragebogens
		• Nur für Patienten in Israel: Aktivitätsarmband: Die Patienten beginnen, das Tragen des Aktivitätsarmbands bis zu 7 Tage vor

		C1D1 und fortlaufend bis zum Ende von Zyklus 5 oder dem Ende der Studie.
		• großes Blutbild
		• komplette Serumchemie
		• Serum-hCG-Schwangerschaftstest
		• Kernbiopsie des Knochenmarkes (bei Screening)
		• Knochenmarkaspirat (bei Screening)
		• speziell zur Myelom-Beurteilung:
		  o SPEP, UPEP, Immunofixation, quantitative Ig-Level, Serum-FLC, β2-Globulin, Plasmozytom-Untersuchung, Skelettuntersuchung
		• Blutentnahme für pharmakokinetische Untersuchungen
		Zu den Studienvisiten wurden vor der Gabe der Studienmedikamente folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:
		• zu allen Studienvisiten:
		  o Gewicht
		  o symptomorientierte körperliche Untersuchung, inkl. Vitalzeichen
		  o großes Blutbild
		• Zyklus 1 Tag 2, Zyklus 1 Tag 8 und Zyklus 2 Tag 1:
		  o Blutentnahme für pharmakokinetische Untersuchungen
		• Zyklus 1 Tag 15, Zyklus ≥ 2 Tag 1:
		  o Serum-Chemie
		• ab Zyklus 2, jeweils an Tag 1:
		  o Ermittlung des ECOG-Status
		  o Serum-Schwangerschaftstest (β-hCG)
		  o SPEP mit Serumprotein-Immunfixation
		  o UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Urinprotein-Immunfixation
		  o quantitative Ig Level
		  o Serum-FLC
		  o Erfassung der QoL-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-MY20-Fragebogens
		  o Plasmozytom-Untersuchung
		• zum Zeitpunkt einer Response:
		  o Knochenmark-Aspirat zur CR/sCR-Bestätigung; Auswertung einer Probe im Zentrallabor
		Zur EoT-Visite wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:
		• Gewicht
		• komplette ärztliche Untersuchung inkl. Vitalzeichen
		• ECOG-Status
		• 12-Kanal-EKG
		• augenärztliche Untersuchung
		• großes Blutbild
		• komplette Serumchemie
		• Serum-Schwangerschaftstest (β-hCG)
		• SPEP mit Immunfixation
		• UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Urinprotein-Immunfixation
		• quantitative Ig Level

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Serum-FLC • β_2-Mikroglobulin zur Stadien-Einteilung des Multiplen Myeloms • Skelettuntersuchung • Plasmazytom-Untersuchung • Lebensqualität (Fragebogen) • Knochenmarkaspirat Nach Behandlungsende wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen: • SPEP mit Immunfixation • UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Immunfixation • quantitative Ig Level • Serum-FLC • ggf. Skelettuntersuchung, Plasmazytom-Untersuchung und Knochenmark-Aspirat **Anmerkungen zur Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte** • Für die Bestätigung einer Response waren zwei aufeinanderfolgende Proben nötig. Für Patienten, die eine CR oder sCR erreicht haben, mussten weiter Proben für SPEP mit Serumprotein-Immunofixation, quantitative Ig-Level und Serum-FLC zur Bestätigung als Duplikate zum Zeitpunkt des Ansprechens genommen und dem Zentrallabor verfügbar gemacht werden. Weiterhin musste zur Bestätigung eine 24-Stunden-Urin-Probe genommen werden und dem Zentrallabor zur UPEP-Untersuchung mit Urinprotein-Immunofixation verfügbar gemacht werden. • Generell sollten alle Myelom-spezifischen Untersuchungen durchgeführt werden, unabhängig davon, auf welchem der erhobenen Parameter basierend die Myelom-Beurteilung stattfand. • Statt SPEP konnten für die Routine-M-Protein-Bestimmung für Patienten mit IgA- oder IgD-Multiplem Myelom durch Nephelometrie ermittelte quantitative Ig-Level verwendet werden. • Zusätzliche Untersuchungen zur Myelom-Beurteilung (bspw. SPEP, UPEP oder Serum-FLC) zu ungeplanten Zeitpunkten waren möglich (ungeplante Visiten), mussten aber im eCRF dokumentiert werden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Alle vier Studienarme (3 Sd-Arme in Teil 1 und der SVd-Arm von Teil 2) waren vom Typ eines Zwei-Stufen-Designs nach Simon (Simon's two-stage design). Die Fallzahlen für jeden Arm wurden so berechnet, dass ein Power-Level von 80 % mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,1 erreicht werden konnte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teil 1 (Sd-Arme): Es werden 31 Patienten pro Arm in 2 Stufen eingeschlossen, um die Nullhypothese, dass die wahre ORR ≤ 0,1 ist, gegen eine einseitige Alternative zu testen. In der ersten Stufe werden 16 Patienten eingeschlossen. Wenn in Stufe 1 1 ≥ Responder sind, wird der Studienarm gestoppt. Ansonsten werden weitere 15 Patienten eingeschlossen, um eine Gesamtpopulation von 31 Patienten in jedem Studienarm zu erreichen. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn in dem Studienarm 6 ≤ Responder aus den 31 Patienten der beiden Stufen auftreten. Dieses Design führt im Ergebnis zu einem Fehler 1. Art von 0,1 und einer Power von 0,8 wenn die wahre ORR ≥ 0,25 ist. Teil 2 (SVd-Arm): In den SVd-Arm in Teil 2 der Studie sollen 42 Patienten in 2 Stufen eingeschlossen werden, um die Nullhypothese, dass die wahre ORR ≤ 0,2 ist, gegen eine einseitige Alternative zu testen. In der ersten Stufe werden 22 Patienten eingeschlossen. Wenn in Stufe 1 ≥ 4 Responder sind, wurde der Studienarm gestoppt. Ansonsten wurden weitere 19 Patienten eingeschlossen, um eine Gesamtpopulation von 41 Patienten zu erreichen. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn in dem Studienarm ≤ 12 Responder aus den 41 Patienten der beiden Stufen auftreten. Dieses Design führt im Ergebnis zu einem Fehler 1. Art von 0,1 und einer Power von 0,1, wenn die wahre ORR ≥ 0,35 ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für alle 4 Studienarme waren Zwischenanalysen zum Ende von der Stufe 1 des Zwei-Stufen-Designs nach Simon vorgesehen. Dabei wurde die ORR in allen Studienarmen bestimmt und gegebenenfalls eine Anpassung der Fallzahlen vorgenommen oder die Studie in einem betreffenden Studienarm abgebrochen (siehe auch Punkt 7a des dieser Tabelle) Die Studie konnte durch den Sponsor jederzeit beendet werden, u. a. aus medizinischen oder ethischen Gründen, die den Erfolg der Studie beeinträchtigen oder durch Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten. In diesem Falle würde der Sponsor IEC, IRB, die Prüfärzte und Regulierungsbehörden informieren. Der Sponsor würde eng mit den Prüfärzten in den Studienzentren zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienabbruchs noch die Studienmedikation bekommen, über (andere) Behandlungsoptionen informiert würden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung auf die drei Studienarme in Teil 1 der Studie erfolgte mittels eines Sprachdialogsystems (Interactive Response Technology System) Teil 2 der Studie war einarmig und bedurfte keiner Randomisierung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten in Teil 1 der Studie wurden über einen Block von Randomisierungscodes auf die drei Studienarme Sd-40 BIW, Sd100 QW oder Sd-80 BIW in einem Verhältnis 1:1:1 aufgeteilt. Es wurden Patienten solange randomisiert, bis in jedem Studienarm 31 Patienten eingeschlossen waren. Die Randomisierungen erfolgte generell vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Patienten in Teil 2 der Studie wurden nicht randomisiert, da dieser Teil ein ein-armiges Design hatte.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelte sich um ein offenes Studiendesign.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Für die Randomisierung in Teil 1 der Studie wurde ein Sprachdialogsystem (Interactive Response Technology System) verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Verblindung, da es sich um eine offene Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Statistische Methode zur Bewertung des primären Wirksamkeits-Endpunktes** • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ORR war definiert als der Anteil der Patienten, der eine bestätigte PR oder besser (d. h. PR,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		VGPR, CR oder sCR) entsprechend den IMWG-Kriterien erreicht hat, bevor eine bestätigte PD eintritt oder eine neue Myelom-Therapie begonnen wird. Für die primäre Analyse der Überlegenheit gegenüber dem minimalen Schwellenwert-ORR wurde eine statistische Signifikanz entsprechend dem Zwei-Stufen-Design nach Simon festgelegt (siehe Punkt 7a dieser Tabelle). **Statistische Methode zur Bewertung der sekundären Wirksamkeits-Endpunkte** Zu den Endpunkten DOR, CBR, DCR, wurden folgenden statistischen Auswertungen vorgenommen: • Punkt-Schätzung mit einem exaktem 95 %-KI für jeden Studienarm Zu den Endpunkten PFS, OS und TTNT wurden folgenden statistischen Auswertungen vorgenommen: • Anzahl und Anteil der Patienten, die ein PFS-, OS- oder TTNT-Ereignis aufwiesen; für jeden Arm wurden das mediane PFS, OS oder TNNT mit einem 95 %-KI nach der KM-Methode geschätzt und die KM-Kurve angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen (für ORR, DOR, CBR, DCR, PFS, OS und TTNT) wurden entsprechend der folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt: • Ansprechen auf vorangegangene Therapie (PR oder besser vs. anderes) • Baseline R-ISS Stadium (I vs. II vs. III vs. I + II) • Zytogenetische oder and FISH-prognostische Marker: del(13), del(17p)/p53, t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q21 (alle ja vs. nein/unbekannt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 30 Patienten auf die drei Studienarme (Sd-40 BIW: 10; Sd-100 QW: 9; Sd-80 BIW: 11) in Teil 1 randomisiert. In Teil 2 fand keine Randomisierung statt, da es sich um einen einarmigen Teil der Studie handelte. b) Insgesamt 30 Patienten wurden in Teil 1 und 34 Patienten in Teil 2 behandelt. c) Die Analyse im vorliegenden Dossier wurde nicht für das primäre Zielkriterium (ORR) durchgeführt. Es wurden lediglich Analysen zum OS und zur Sicherheit für folgende Populationen durchgeführt: <u>Population für die Wirksamkeits-Analyse (OS):</u> • ITT-Population: 11 Patienten in Studienarm Sd-80 QW,

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td><u>Population für die Sicherheits-Analysen:</u>
• Safety-Population: 11 Patienten in Studienarm Sd-80 QW.</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">Begründung Behandlungsende (End of treatment); Datenschnitt 06.01.2022</th><th colspan="4">Anzahl der Patienten</th></tr>
<tr><th colspan="3">Teil 1</th><th>Teil 2</th></tr>
<tr><th>Sd-40 BIW
N = 10</th><th>Sd-100 QW
N = 9</th><th>Sd-80 BIW
N = 11</th><th>SVd
N = 34</th></tr>
<tr><td>gesamt</td><td>10</td><td>9</td><td>10</td><td>30</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>6</td><td>7</td><td>5</td><td>18</td></tr>
<tr><td>Klinische Progression</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td><td>-</td></tr>
<tr><td>UE/Toxizität</td><td>3</td><td>1</td><td>2</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Ärztliche Entscheidung</td><td>-</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Abbruch durch Patienten</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Sonstiges</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td><td>2</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studienbeginn: 01.07.2020 (Erste schriftliche Einverständniserklärung)
Erster Patient in Behandlung: 13.07.2020
Primäre Analyse/Datenschnitt: 06.01.2022
Finale Analyse/Datenschnitt: Studie läuft noch</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie zum Zeitpunkt noch nicht beendet.</td></tr>
</table>

[a]: nach CONSORT 2010.

5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3; β-hCG: Humanes Choriongonadotropin, β-Variante ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BIW: zweimal wöchentlich; C1D1: Zyklus 1 Tag 1: (Cycle 1 Day 1); CBR: Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens); CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; CR: Complete Response (Vollständige Response); CSP: Studienprotokoll (Clinical Study Protocol); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom-P450-Isoform 3A4; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); EC: Ethikkomitee (Ethics Committee); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: Behandlungsende (end of treatment); FISH: Fluorescence In Situ Hybridization FLC: Freie Leichtkette (Free Light Chain); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-colony Stimulating Factor); GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor); GR: Glukokortikoidrezeptor;; HCV: Hepatitis-C-Virus; IEC: Unabhängige Ethikkommission (Independent Ethics Committee); Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); IMWG: International Myeloma Working

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Group; IRB: Institutional Review Board; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: modified Intent-To-Treat; MR: Mininal Remission (Minimale Remission); MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NCI: National Cancer Institute; NKR1: Neurokinin-1-Rezeptor; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; p. o.: oral; PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma (Fragebogen für Patienten mit Multiplem Myelom); QW: 1 × wöchentlich; R-ISS: Revised International Staging System; sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); Sd: Selinexor in Kombination mit Dexamethason; SINE: Selektive Kernexport-Inhibitoren (Selective Inhibitor of Nuclear Export); SPEP: Serumproteinelektrophorese; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis; UPEP: Urinproteinelektrophorese; ULN: Oberes Limit von normal (Upper Limit of Normal); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response); ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

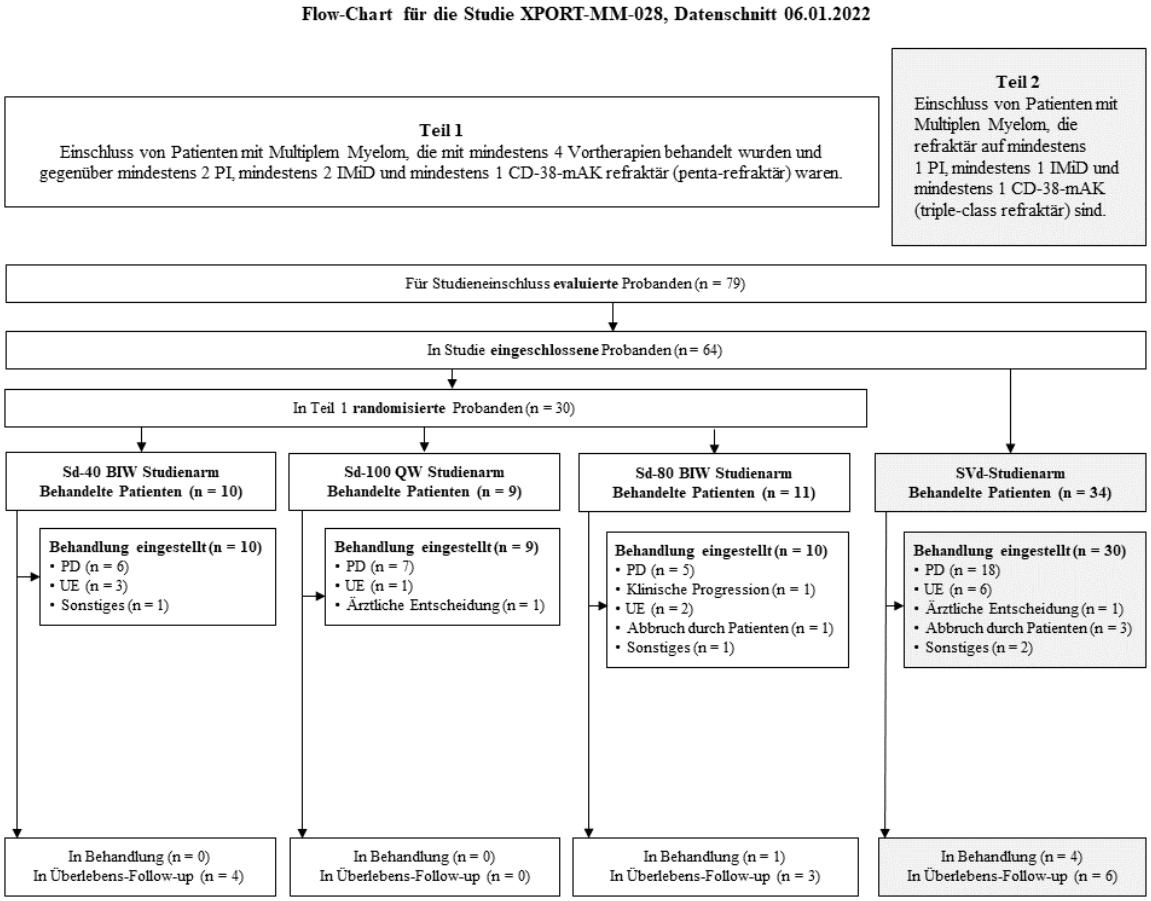

Abbildung 4-21: Flow-Chart für die Studie XPORT-MM-028, Datenschnitt 06.01.2022

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STORM

Studie: STORM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report KCP-330-012; A Phase 2B, Open-label, Single-arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the Anti-CD38 mAb Daratumumab Datum des Reports: 05.11.2019	A
Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. (2019): Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine; 381(8):727-38	B
Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, Huff CA, Jagannath S, Bhutani D, et al. (2018): Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology; 36(9):859-66.	C
Stirrups R (2019): Selinexor- - dexamethasone for refractory multiple myeloma. The Lancet Oncology; 20(10):e560.	D
Tremblay G, Daniele P, Breeze J, Li L, Shah J, Shacham S, et al. (2021): Quality of life analyses in patients with multiple myeloma: results from the Selinexor (KPT-330) Treatment of Refractory Myeloma (STORM) phase 2b study. BMC Cancer; 21(1):993.	E
Cornell R, Hari P, Tang S, Biran N, Callander N, Chari A, et al. (2021): Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. American Journal of Hematology; 96(1):E5-E8.	F
Chari A, Vogl DT, Jagannath S, Jasielec J, Unger TJ, DeCastro A, et al. (2020): Selinexor-based regimens for the treatment of myeloma refractory to chimeric antigen receptor T cell therapy. Br J Haematol; 189(4):e126-e30.	G
Chakraborty R, Efficace F (2020): Importance of quality of life in early phase clinical trials: A case study of selinexor in multiple myeloma. British Journal of Haematology; 189(3):e112-e3.	H
Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, Bahlis N, Vogl DT, Jakubowiak A, et al. (2020): Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience	I

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
from 437 patients enrolled in clinical trials. Leukemia; 34(9):2430-40.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
STORM war eine offene, nicht-randomisierte, einarmige Studie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
.
Nicht zutreffend. Es handelte sich bei STORM um eine einarmige Studie.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelte sich bei STORM um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um einarmige, unverblindete Studien handelt, wurden die Studienteilnehmer nicht verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um einarmige, unverblindete Studien handelt, wurden behandelnde Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie STORM war eine offene, nicht-randomisierte Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen des Endpunkts OS folgen streng dem ITT-Prinzip. Die Analysen wurde auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zum OS dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich beim OS um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, bei dem die Anzahl der Todesfälle ausgewertet wird. Die Beurteilung des Todesfalls erfolgt unabhängig vom Studiendesign.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie STORM war eine offene, nicht-randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen des Endpunkts PFS folgen streng dem ITT-Prinzip. Die Analysen wurde auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zum PFS dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich beim PFS um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, bei dem die Anzahl der Ereignisse einer PD oder eines Todes jeglicher Ursache ausgewertet wird. Die Beurteilung ob ein Patient eine PD hat oder verstirbt erfolgt unabhängig vom Studiendesign.

Endpunkt: Allgemeine Ansprechrate (ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie STORM war eine offene, nicht-randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zur ORR dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich bei der ORR um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, der dem Anteil der Patienten, die während oder nach der Studienbehandlung und vor PD oder dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie eine bestätigte PR oder besser (d. h. PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht haben, entspricht. Die Beurteilung ob und ein Ansprechen welcher Qualität ein Patient hat erfolgt unabhängig vom Studiendesign.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie STORM war eine offene, nicht-randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zur TTNT dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich bei der TTNT um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, der dem Zeitraum von der ersten Dosierung der Studienmedikation bis zum Start einer neuen Therapie oder bis zum Tod des Patienten entspricht. Die Entscheidung ob ein neue Myelom-Therapie gestartet wird oder die Feststellung des Todes eines Patienten erfolgt unabhängig vom Studiendesign.

Endpunkt: FACT-MM Lebensqualität-Fragebogen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie STORM war eine offene, nicht-randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie STORM war eine offene, nicht-randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Studie: XPORT-MM-028

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY PROTOCOL XPORT-MM-028 Version 3.0; A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone (SVd) in Patients with Triple-class Refractory Multiple Myeloma	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der Studie XPORT-MM-028 wurden Patienten in Teil 1 auf drei Studienarme mit unterschiedlichen Dosierungen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason randomisiert. Teil 2 der Studie war einarmig und beinhaltete folglich keine Randomisierung.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung auf die drei Studienarme in Teil 1 der Studie erfolgte mittels eines Sprachdialogsystems (Interactive Response Technology System)
Teil 2 der Studie war einarmig und bedurfte keiner Randomisierung.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich bei der XPORT-MM-028 um eine offene Studie.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelte sich bei STORM um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei XPORT-MM-028 um eine offene Studie handelt, wurden die Studienteilnehmer nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei XPORT-MM-028 um eine offene Studie handelt, wurden die Studienteilnehmer nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die vorliegende Studie wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie XPORT-MM-028 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen des Endpunkts OS folgen streng dem ITT-Prinzip. Die Analysen wurde auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason, die mit der Zulassungskonformen Dosierung im Studienarm Sd-80 BIW behandelt wurden, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können aus der Auswertung zum OS dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagekraft getroffen werden, da es sich beim OS um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, bei dem die Anzahl der Todesfälle ausgewertet wird. Die Beurteilung des Todesfalls erfolgt unabhängig vom Studiendesign.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie XPORT-MM-028 ist eine offene Studie ohne Kontrollgruppen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse folgen streng dem ITT-Prinzip. Die Analysen wurde auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason, die mit der Zulassungskonformen Dosierung im Studienarm Sd-80 BIW behandelt wurden, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie XPORT-MM-028 als hoch eingestuft, weil es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: