

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selinexor (Nexpovio®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor im Anwendungsgebiet A auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor im Anwendungsgebiet B auf Endpunktebene	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ψ	Psi, Effektschätzer des RPSFT-Modells
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOSTON	Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma
CD38-mAK	monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EHA	European Hematology Association
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU/GB/NA	EU inkl. Großbritannien und Nordamerika
FACT-MM	Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myeloma
FHAD	Flatiron Health Analytic Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IMiD	Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug)
KI	Konfidenzintervall
MAMMOTH	Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure
NA	Nicht Auswertbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI	Proteasominhibitor
PN	Periphere Neuropathie
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
QLQ-C30	QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten)
QLQ-CIPN20	QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik)
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
STORM	Selinexor Treatment of Refractory Myeloma
SUE	Schwerwiegendes UE
SVd	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
TTNT	Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Vd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
XPO1	Exportin1
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stemline Therapeutics B.V.
Anschrift:	Basisweg 10 1043 AP Amsterdam Niederlande

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stemline Therapeutics B.V.
Anschrift:	Basisweg 10 1043 AP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selinexor
Handelsname:	Nexpovio®
ATC-Code:	L01XX66
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41916
Pharmazentralnummer (PZN)	18093522 20 mg, 8 Filmtabletten 18093479 20 mg, 12 Filmtabletten 18093485 20 mg, 16 Filmtabletten 18093491 20 mg, 20 Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	C90.00 (Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission) C90.01 (Multiples Myelom: In kompletter Remission)
Alpha-ID	I21328 C90.00 I31059 C90.01

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
NEXPOVIO ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	18.07.2022 ¹	A
NEXPOVIO ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	26.03.2021 ²	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. ¹ Zulassungserweiterung ² 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 die Stemline Therapeutics B.V. erfolgte am 22.07.2022.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder • <u>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</u> oder • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
B	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.	<p>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;</p> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A

Zu dem Wirkstoff Selinexor zur Anwendung bei Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie fand am 04.11.2021 ein Online-Beratungsgespräch mit dem G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) unter anderem zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt. Aus den Optionen der vom G-BA festgelegten zVT wählt die Stemline Therapeutics B.V. (im Weiteren: Stemline) zur Herleitung des Zusatznutzens Bortezomib in Kombination mit Dexamethason als zVT aus. Stemline weist dennoch darauf hin, dass Zweifachkombinationen mittlerweile nur eine sehr eingeschränkte Relevanz im deutschen Versorgungskontext haben und überwiegend Dreifachkombinationen in diesem Anwendungsgebiet zum Einsatz kommen.

Anwendungsgebiet B

Zu dem Wirkstoff Selinexor zur Anwendung bei Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens 4 Vortherapien fand am 04.11.2021 ein Online-Beratungsgespräch mit dem G-BA unter anderem zur zVT statt. Der G-BA hat für Selinexor in Kombination mit Dexamethason eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der in Tabelle 1-6 aufgelisteten Wirkstoffe als zVT festgelegt. Grundsätzlich teilt Stemline die Auffassung des G-BA zur Festlegung der zVT, vertritt jedoch die Position, dass auch die Wirkstoffe Belantamab-Mafodotin, Isatuximab und Idecabtagen vicleucel Bestandteile der zVT sein sollten. Zudem möchte Stemline darauf hinweisen, dass im deutschen Versorgungskontext auch in den späten Therapielinien des Multiplen Myeloms, entsprechend des Anwendungsgebiets von Selinexor, meist Kombinationstherapien mit Daratumumab, Carfilzomib oder Elotuzumab zum Einsatz kommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Selinexor für Patienten mit Multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie sind anhand der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie BOSTON (Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma) in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Für die Fragebögen und die unerwünschten Ereignisse (UE) werden nur ausgewählte Ergebnisse dargestellt.

Aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in der dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommenden Subgruppe gegenüber der zVT (Bortezomib in Kombination mit Dexamethason), der guten Ansprechrate, sowie durch das effektive Verhindern der Peripheren Neuropathie (PN), besteht für Selinexor in der Gesamtschau ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor im Anwendungsgebiet A auf Endpunktebene

Endpunkt		SVd vs. Vd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität (Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021)			
OS	Gesamtpopulation	HR: 0,88 [0,63; 1,22] 0,4305	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Gesamtpopulation (RPSFT-Modell)	Ψ : -0,21 [-0,58; 0,27] 0,3411	
	Patienten mit Selinexor- Dosisreduktion	HR: 0,72 [0,49; 1,06] 0,0908	
	Patienten mit Selinexor- Dosisreduktion (RPSFT-Modell)	Ψ : -0,41 [-0,73; 0,06] 0,0425	
	Subgruppe der Patienten aus EU/GB/NA	HR: 0,64 [0,42; 0,97] 0,0330	
	Subgruppe der Patienten aus EU/GB/NA (RPSFT-Modell)	Ψ : -0,51 [-0,94; -0,04] 0,0264	
Morbidität (Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021)			
PFS		HR: 0,71 [0,54; 0,93] 0,0124	beträchtlicher Zusatznutzen
TTNT		HR: 0,74 [0,57; 0,94] 0,0144	beträchtlicher Zusatznutzen
EORTC-QLQ- CIPN20 – Responderanalyse bis klinisch relevante Verschlechterung	Skala Sensorik	HR: 0,65 [0,47; 0,90] 0,0092	beträchtlicher Zusatznutzen
	Skala Motorik	HR: 0,83 [0,60; 1,14] 0,2433	
	Skala Autonomie	HR: 0,94 [0,73; 1,21] 0,6490	
EQ-5D-VAS – Responderanalyse bis klinisch relevante Verschlechterung		HR: 1,08 [0,82; 1,43] 0,5815	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC-QLQ- C30 – Responderanalyse bis klinisch relevante Verschlechterung Symptomskalen	Fatigue	HR: 1,09 [0,84; 1,41] 0,5341	beträchtlicher Zusatznutzen
	Übelkeit/Erbrechen	HR: 2,00 [1,52; 2,63] < 0,0001	
	Schmerz	HR: 0,73 [0,56; 0,94] 0,0157	
Lebensqualität (Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021)			
EORTC-QLQ-C30 – Responderanalyse bis klinisch relevante Verschlechterung, ausgewählte Skala: globale Gesundheit/Lebensqualität		HR: 1,04 [0,8; 1,35] 0,7629	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		SVd vs. Vd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit (Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022)			
UE	unabhängig vom Schweregrad	HR: 1,57 [1,28; 1,93] < 0,0001	geringer Zusatznutzen
	schwer (CTCAE Grad \geq 3)	HR: 1,72 [1,36; 2,17] < 0,0001	
	SUE	HR: 1,50 [1,11; 2,01] 0,0071	
	Behandlungsabbrüche aufgrund von UE	HR: 1,20 [0,76; 1,88] 0,4387	
Auftreten der Peripheren Neuropathie Grad \geq 2		RR: 0,61 [0,44; 0,84] 0,0022	
<p>Ψ: Psi, Effektschätzer des RPSFT-Modells; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); EU/GB/NA: Europäische Union inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PN: Periphere Neuropathie; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>			

Anwendungsgebiet B

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Selinexor für Patienten mit Multiplem Myelom mit mindestens 4 Vortherapien (2 PI, 2 IMiD, 1 CD38-mAK) sind anhand der Studienergebnisse der STORM (Selinexor Treatment of Refractory Myeloma) und der XPORT-MM-028 sowie den historischen Vergleichen in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (patientenindividuelle Therapie) und der guten Ansprechrate besteht für Selinexor in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor im Anwendungsgebiet B 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 M4B 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			

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	ja
B	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.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Einleitung zu Anwendungsgebiet A und B

Das Multiple Myelom ist eine der häufigsten hämatoonkologischen Erkrankungen. Verursacht wird das Multiple Myelom durch die Infiltration des Knochenmarks mit entarteten klonalen Plasmazellen. Symptome sind u. a. die Störung der Hämatopoese mit Anämie, Fatigue und erhöhter Infektanfälligkeit, sowie Knochenläsionen, Knochenschmerzen und Knochenbrüche. Durch die Einführung neuer Therapieoptionen (IMiD, PI und CD38-mAK) konnte die Überlebenszeit der Patienten mit Multiplem Myelom zwar verlängert werden, jedoch gibt es weiterhin keine kurative Behandlung. Des Weiteren wird der Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen durch das sehr häufige Auftreten von Rezidiven und Refraktäritäten stark beschränkt. Aufgrund des Einsatzes von Kombinationstherapien können schon in frühen Therapielinien Refraktäritäten gegenüber mehreren Wirkstoffklassen vorliegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Einsatz von Selinexor, als erstem zugelassenen Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der XPO1-Inhibitoren (XPO1: Exportin1), kann durch den gänzlich neuen Wirkmechanismus ab der Zweitlinientherapie durch den Klassenwechsel und die synergistischen Effekte mit anderen Wirkstoffen Refraktäritäten der Patienten entgegenwirken. Selinexor stellt somit einen bedeutsamen Beitrag zur Therapielandschaft des Multiplen Myeloms dar und wird bereits in der aktuellen S3-Leitlinie, sowie in den Guidelines der EHA-ESMO (European Hematology Association und European Society for Medical Oncology) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) genannt.

Anwendungsgebiet A

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie BOSTON zeigen relevante Vorteile durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. In der Subgruppe Europäische Union inkl. Großbritannien und Nordamerika (EU/GB/NA), die dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommt, kann Selinexor das Überleben signifikant verlängern. Durch eine patientenindividuell angepasste Dosierung kann ebenfalls ein positiver Effekt von Selinexor auf das Gesamtüberleben erzielt werden. Durch die Behandlung mit Selinexor wird zudem ein effektives, schnelles und dauerhaftes Ansprechen erreicht und gleichzeitig das Auftreten von PN-assoziierten Schmerzen zuverlässig minimiert. Die Lebensqualität kann dabei weitgehend stabil gehalten werden. Zwar treten UE häufig und frühzeitig auf, allerdings sind insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen vorwiegend von kurzer Dauer, reversibel und gut behandelbar. Gleichzeitig können durch Dosisreduktionen von Selinexor ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit Nebenwirkungen vermindert werden. Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason führte nicht zu signifikant höheren Behandlungsabbrüchen auf Grund von UE. Durch Selinexor kann des Weiteren das Auftreten der Bortezomib-induzierten Nebenwirkung PN verhindert werden, die im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer klinischer Relevanz ist, weil sie insbesondere mit Schmerzen verbunden ist, worunter Patienten über Monate oder sogar für den Rest des Lebens leiden können.

Zusammenfassend stellt Selinexor mit seinem gänzlich neuen Wirkmechanismus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason eine wirksame Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplem Myelom dar. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Selinexor für Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie.

Anwendungsgebiet B

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. Die im Therapieverlauf eingesetzten Wirkstoffe haben zumeist aufgrund aufgetretener Refraktäritäten ihre Wirksamkeit verloren oder können aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden. Da für dieses Patientenkollektiv kaum Therapieoptionen verfügbar sind, besteht hier ein sehr hoher therapeutischer Bedarf nach Alternativen mit neuartigen Wirkstoffklassen.

Die Ergebnisse der im Dossier dargestellten historischen Vergleiche zeigen relevante Vorteile durch die Behandlung mit Selinexor für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK sind, gegenüber patientenindividueller Therapie. Die Patienten hatten durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason ein deutlich geringeres Mortalitätsrisiko. In der Studie STORM zeigte sich außerdem ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen mit der Folge eines langen PFS (Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben) durch Selinexor in Kombination mit Dexamethason und eine Stabilisierung der Lebensqualität. Es traten v. a. gastrointestinale und hämatologische UE, sowie Ermüdung auf. Diese UE waren durch Begleitbehandlungen und auch Dosisanpassungen handhabbar. Aufgetretene schwere UE und SUE (Schwerwiegende UE), können unter anderem auch mit der medizinischen Verfassung der stark erkrankten und austherapierten Patienten erklärt werden.

Aus den im Dossier vorgestellten Ergebnissen ist durch die Behandlung mit Selinexor für Patienten in der 5. Therapielinie ein längeres Gesamtüberleben gegenüber patientenindividueller Therapie, ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen und eine stabile Lebensqualität zu erwarten. Bei Berücksichtigung aller Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gemäß Fachinformation bestehen keine relevanten Sicherheitsbedenken. Auftretende Nebenwirkungen sind meist durch Begleitmedikation und Dosisreduktionen bei gleichbleibender Wirksamkeit gut handhabbar.

Zusammenfassend stellt Selinexor, mit seinem gänzlich neuen Wirkmechanismus, in Kombination mit Dexamethason eine wirksame und dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK sind, dar. Der Zusatznutzen von Selinexor wird durch die aussagekräftigen historischen Vergleiche im Gesamtüberleben (OS, Overall Survival) zugunsten von Selinexor in Kombination mit Dexamethason gegenüber der patientenindividuellen Therapie beansprucht. Der Therapieeffekt in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird als vorteilhaft erachtet, kann aber aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht abschließend eingeordnet werden. In der Gesamtschau ergibt sich daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** für Selinexor für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK sind.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Einleitung zu Anwendungsgebiet A und B

Das Multiple Myelom gehört zu den Plasmazellen-Neoplasien, macht etwa 1 % aller Krebserkrankungen aus und ist die zweithäufigste Blutkrebserkrankung in Deutschland. Patienten mit einem Multiplen Myelom steht trotz erheblicher Innovationen der vergangenen Jahrzehnte bisher keine kurative Therapie zu Verfügung, sodass es sich um eine kontinuierlich fortschreitende Erkrankung handelt. Zunächst verläuft die Erkrankung asymptomatisch. Mit fortschreitender Erkrankung treten unspezifische Symptome wie Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Fieber häufig auf. Im Allgemeinen ist das Multiple Myelom eine Krebserkrankung des Alters, die meisten Patienten sind über 70 Jahre alt.

Anwendungsgebiet A

Das Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason umfasst erwachsene Patienten mit einem Multiplen Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Nach einer initialen Therapie bei neudiagnostizierten Patienten, die für geeignete Patienten standardmäßig eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation umfasst und zu einer Rückbildung des Multiplen Myeloms führt (Remission), kehrt die Erkrankung bei nahezu allen Patienten zurück (Rezidiv), beziehungsweise die Therapie der ersten Behandlungslinie verliert ihre Wirkung (Refraktärität). Mit jedem Rezidiv verringert sich die Überlebensrate der Patienten erheblich. Den Patienten stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet nach mindestens einer Vortherapie mehrere Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zur Verfügung, die in der Regel in Zwei- beziehungsweise Dreifachkombination mit Dexamethason verabreicht werden. Das Ziel in den frühen Therapielinien des Multiplen Myeloms ist es, möglichst schnell eine möglichst tiefe Remission zu erreichen, um die Krebserkrankung weitestmöglich zurückzudrängen. Um dies zu erreichen, wird die Therapie der Zielpopulation von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason insbesondere an den Wirkstoffen der Vortherapien ausgerichtet. Hierbei wird die Therapie durch Resistenzen des Multiplen Myeloms auf Wirkstoffe der Vortherapien erheblich eingeschränkt, sodass trotz mehrerer innovativer Wirkstoffe im Anwendungsgebiet oft nur wenige wirksame Optionen für den einzelnen Patienten bestehen.

Anwendungsgebiet B

Das Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason umfasst 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. Es handelt sich folglich um stark vorbehandelte Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung, in deren Therapie der Großteil aller verfügbaren Wirkstoffe bereits eingesetzt wurde. In der Regel werden bei diesen Patienten nur noch äußerst kurze Remissionen und mediane Überlebenszeiten von wenigen Monaten erreicht. Durch den Krankheitsfortschritt und die zahlreichen oft nebenwirkungsreichen Vortherapien weisen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine ausgeprägte Symptomatik auf. Hierzu zählen insbesondere Knochenbrüche, Knochen-schmerzen, starke körperliche Erschöpfung, hohe Infektanfälligkeit und in der Folge eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität. Die Therapieoptionen nach mindestens 4 Vortherapien und zahlreichen Refraktäritäten auf die Hauptwirkstoffklassen im Multiplen Myelom sind weitestgehend ausgeschöpft, sodass folglich nur wenige wirksame Therapieansätze verbleiben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A

Die Therapiesituation im Multiplen Myelom hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten erfreulicherweise erheblich verbessert. Durch den Einsatz neuer innovativer Therapieansätze konnte die Überlebensrate deutlich erhöht werden. Viele der hochwirksamen neuen Wirkstoffe werden inzwischen bereits in der Therapie von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingesetzt. In der Regel bilden Patienten jedoch auf jede Therapie eine Resistenz aus, sodass eine Folgetherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff oder sogar der gesamten Wirkstoffklasse nicht sinnvoll ist. In der Erstlinientherapie werden gar regelhaft Vierfachkombinationen mit neuen Wirkstoffen eingesetzt, sodass nach einer solchen Vortherapie mehrere Wirkstoff- oder -klassen für den Patienten zunächst nicht mehr in Frage kommen. Ebenso geht jeder Wirkstoff mit einem eigenen Nebenwirkungsprofil einher, das für den Patienten teils erhebliche Auswirkungen auf seine Lebensqualität aufweist. Mit dem Zellexport-Inhibitor Selinexor steht nun in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine Wirkstoffklasse mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus zur Verfügung. In Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bildet Selinexor ein Behandlungsschema, das in einer Behandlungssequenz den Wechsel von bis zu 2 Substanzklassen im Vergleich zur Vortherapie und damit einen idealen Umgang mit Refraktäritäten auf andere Wirkstoffklassen bietet. Durch die im Vergleich zu allen anderen Bortezomib-haltigen Therapieschemata reduzierte Dosierung von Bortezomib in dieser Dreifachkombination ist die Nebenwirkung der Peripheren Neuropathie erheblich reduziert. Zugleich bedeutet diese optimierte Dosierung für den Patienten weniger subkutane Gaben und damit einhergehend weniger Arztbesuche.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Oral verabreichtes Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist folglich ein wirksames und bequemes Therapieschema, welches gleichzeitig Bortezomib-induzierte Nebenwirkungen reduziert.

Anwendungsgebiet B

Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor mit Dexamethason sind bereits auf die meisten Wirkstoffe der 3 wichtigsten Wirkstoffklassen PI, IMiD und CD38-mAK refraktär und gelten nach 4 oder mehr Vortherapien als austerapiert und haben eine mediane Überlebenszeit von nur 6 Monaten. Es stehen für solch stark vorbehandelte Patienten äußerst wenige wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Folglich besteht in diesem Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf nach neuen Myelom-spezifischen Therapieoptionen. Mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason steht für diese Patienten nun ein wirksames Medikament einer gänzlich neuen Wirkstoffklasse zur Verfügung. Selinexor ist durch seinen neuartigen Wirkmechanismus und durch seine synergistischen Effekte mit Dexamethason in der Lage, bei vielen Patienten mit mehrfach-refraktärem Multiplem Myelom eine Remission zu erreichen. Somit stellt die Kombination von Selinexor und Dexamethason eine wirksame und dringend benötigte Erweiterung der zurzeit stark begrenzten Therapiemöglichkeiten dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	4.700 – 7.000
B	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.	570 – 1.130
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	beträchtlicher Zusatznutzen	4.700 – 7.000
B	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.	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.	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	570 – 1.130
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	173.670,76 € ¹
B	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.	82.719,94 € ²

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹ Jahrestherapiekosten für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
² Jahrestherapiekosten für Selinexor in Kombination mit Dexamethason
 CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug);
 PI: Proteasominhibitor

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Multiple Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiple Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	15.016,26 € – 30.059,19 €
		Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin		51.441,20 €
		Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason		161.050,52 €
		Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		89.328,02 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		152.322,40 € – 152.322,92 €
		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		135.039,45 € – 135.040,03 €
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		91.987,02 € – 91.987,77 €
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		1.411,69 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	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.	Patientenindividuell unterschiedlich	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.	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD38-mAK: Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A und B

Die ausführlichen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selinexor in den 2 Anwendungsgebieten des vorliegenden Dossiers sind in der Fachinformation von Selinexor aufgeführt. Generell muss die Behandlung mit Selinexor unter der Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind. In beiden Anwendungsgebieten sollte die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Entsprechende Dosierungen und Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen oder Toxizitäten sind den Fachinformationen von Selinexor, beziehungsweise von Bortezomib und Dexamethason zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Dosisanpassung ist für folgende besondere Patientenpopulation nicht erforderlich: Patienten über 65 Jahre, Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung, Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Hämodialyse, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht ausreichend Daten vor, um eine Dosisempfehlung auszusprechen. Für die Anwendung von Selinexor bei Kindern liegen keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor. Ein relevanter Nutzen von Selinexor zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Kindern ist somit nicht gegeben.

Selinexor ist zum Einnehmen bestimmt. Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SvD) ist einmal wöchentlich an Tag 1 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit oral einzunehmen. Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) ist an den Tagen 1 und 3 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit einzunehmen. Die Tablette ist ganz mit Wasser zu schlucken. Sie darf nicht zerdrückt, zerkaut, zerbrochen oder geteilt werden, um das Risiko einer Hautreizung durch den Wirkstoff zu vermeiden. Sie kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Vor beziehungsweise während der Behandlung mit Selinexor sind insbesondere folgende Begleitbehandlungen vorzusehen: angemessene Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr (auch intravenöse Hydratation bei erhöhtem Dehydratationsrisiko) und prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT₃-Antagonisten (5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin-3) und/oder anderer Antiemetika.

Weiterhin soll während der Behandlung mit Selinexor besondere Aufmerksamkeit auf hämatologische Veränderungen wie eine Thrombozytopenie, Neutropenie aber auch häufige mitunter schwere gastrointestinale Toxizitäten gelegt werden. Generell kann diesen Erscheinungen mit Dosisanpassungen oder -unterbrechungen begegnet werden. Im Falle einer Thrombozytopenie sind auch Thrombozytentransfusionen in Betracht zu ziehen, eine Neutropenie kann mit koloniestimulierenden Faktoren gemäß medizinischen Richtlinien behandelt werden und bei starkem Flüssigkeitsverlust durch gastrointestinale Ereignisse sollten Flüssigkeiten mit Elektrolyten verabreicht werden.

Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist auf Grund möglicher fötaler Schäden zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter wird während der Behandlung mit Selinexor empfohlen, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Das Stillen sollte während der Anwendung mit Selinexor und für eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Selinexor kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.