

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Selinexor (Nexpovio®)*

Stemline Therapeutics B.V.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Selinexor inhibiert das Exportprotein XPO1 und verhindert somit den Export von Tumorsuppressorproteinen, mRNA von Onkogenen sowie von Glukokortikoid-Rezeptoren.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-XL	Onkoprotein B-cell lymphoma-extra large
BRCA	Tumorsuppressorprotein Breast Cancer 1
CD38-mAK	Anti-CD38-Antikörper
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EHA	European Hematology Association
eIF4E	Protein eukaryotic Translation Initiation Factor 4E
ESMO	European Society for Medical Oncology
GK	Glukokortikoid
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
Ig	Immunglobulin
I $\kappa$ B	kappa B Inhibitor
IMiD	Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug)
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
NCCN	National Comprehensive Cancer Networks
NF $\kappa$ B	Nuklear Faktor kappa B
NOXA	Spezielles proapoptotisches Protein
PI	Proteasom-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
SINE	Selektiver Inhibitor des nuklearen Exports
SLAMF7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule F7
SMM	Schwelendes Multiples Myelom
XPO1	Exportin-1

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	<b>Selinexor</b>
Handelsname:	<b>Nexpovio®</b>
ATC-Code:	<b>L01XX66</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18093522	EU/1/21/1537/005	20 mg	8 Filmtabletten
18093479	EU/1/21/1537/001	20 mg	12 Filmtabletten
18093485	EU/1/21/1537/002	20 mg	16 Filmtabletten
18093491	EU/1/21/1537/003	20 mg	20 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Selinexor gehört zu der Klasse der Selektive Kernexport-Inhibitoren (SINE, Selective Inhibitors of Nuclear Export) und ist der erste von der Europäischen Kommission zugelassene Inhibitor des nuklearen Exportproteins Exportin-1 (XPO1) zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Selinexor wird oral verabreicht und in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten mit mindestens einer Vortherapie angewandt (Kodierung im Dossier: A). Des Weiteren ist Selinexor zugelassen, in Kombination mit Dexamethason, für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens 4 vorausgegangene Therapien erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens 2 Proteasominhibitoren (PI), 2 Immunmodulatorischen Arzneimitteln (IMiD, Immunomodulatory Drug) und 1 monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (CD38-mAK) waren, sowie Krankheitsprogression unter der letzten Therapie gezeigt haben (im Weiteren: Patienten mit mindestens 4 Vortherapien einschließlich 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK; Kodierung im Dossier: B) [1].

Im Folgenden wird kurz auf die Pathophysiologie des Multiplen Myeloms und auf bestehende Therapieoptionen eingegangen. Anschließend wird der Wirkmechanismus von Selinexor ausführlich beschrieben und die Bedeutung des XPO1 in der Tumorabwehr erläutert, sowie die synergistische Wirkung von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dargestellt.

### **Pathophysiologie des Multiplen Myeloms**

Das Multiple Myelom gehört zu den Plasmazellen-Neoplasien [2], macht etwa 1 % aller Krebserkrankungen aus und ist mit ca. 10 % die zweithäufigste Blutkrebserkrankung in den Industrieländern [3, 4]. Das Multiple Myelom hat seinen Ursprung in der Infiltration des Knochenmarks mit entarteten monoklonalen Plasmazellen, welche komplette oder inkomplette monoklonale Immunglobuline (Ig) sekretieren. Diese Ig werden auch als Paraproteine bezeichnet und können im Serum oder Urin nachgewiesen werden. Als asymptotische Vorstufen des Multiplen Myeloms gelten die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das Schwelende Multiple Myelom (SMM) [5]. Bei Patienten mit einem MGUS entwickelt sich bei 5 – 7 % und bei Patienten mit einem SMM bei ca. 50 % der Fälle ein Multiples Myelom innerhalb der nächsten 5 Jahre [6].

Im Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms werden die gesunden Knochenmarkszellen immer weiter von den entarteten Plasmazellen verdrängt. Dies führt zu einer Störung der Hämatopoese, was sich in Blutarmut, Fatigue und einer erhöhten Infektanfälligkeit bei den betroffenen Patienten äußert [4, 7]. Zudem sekretieren die entarteten Plasmazellen im Knochenmark Faktoren, die den Knochenabbau durch Osteoklasten aktivieren und knochenbildende Zellen (Osteoblasten) inhibieren. Neben dem Abbau der Knochensubstanz und dem Entstehen von Knochenläsionen führt die Überaktivierung der Osteoklasten auch zu den Hauptsymptomen des Multiplen Myeloms: Knochenschmerzen und Knochenbrüche [7, 8]. Durch das Ungleichgewicht zwischen Knochenneubildung und Knochenabbau kommt es außerdem zur Beeinträchtigung der Kalziumhomöostase mit der Folge einer Hyperkalzämie. Dies kann zu Symptomen von Lethargie bis hin zu kognitiver Dysfunktion führen [9]. Darüber hinaus kommt es durch die Infiltration der entarteten Plasmazellen und die Anreicherung der Paraproteine in verschiedenen Organen zu Endorganschäden, wie z. B. Nierenversagen [5, 8, 10].

Obwohl sich die Überlebensrate bei Patienten mit Multiplem Myelom in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert hat, existiert bislang keine Therapie mit Option auf Heilung des Multiplen Myeloms [11, 12]. Rezidive nach den Therapien oder eine Refraktärität gegenüber bestehenden Therapieoptionen sind die Regel im klinischen Verlauf des Multiplen Myeloms [4, 7, 8]. Nach einer Therapie liegt die Lebenserwartung bei Patienten mit einem Multiplem Myelom nur bei etwa 2 bis 7 Jahren [5, 12-14]. Für Patienten mit mindestens 4 Vortherapien verkürzt sich die Überlebensrate drastisch auf ca. 6 Monate [15, 16]. Schließlich versterben die Patienten mit einem Multiplen Myelom an den Myelom-bedingten Erkrankungen wie Tumoren, Infektionen, Nierenproblemen und Herzstörungen [12].

### **Derzeitige Therapiesituation des Multiplen Myeloms**

Nachfolgend werden die Konzepte der derzeitigen Therapieoptionen zur Behandlung des Multiplen Myeloms zusammenfassend vorgestellt. Für eine detaillierte Beschreibung wird auf die Module 3A und 3B verwiesen.

In der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms werden unterschiedliche Therapieansätze verfolgt, wie der S3-Leitlinie und den Leitlinien zur klinischen Praxis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) zu entnehmen ist [5, 17, 18]. Generell wird bei der Wahl der Therapie zwischen solchen Patienten unterschieden, die für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen und solchen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie geeignet sind, erhalten als Induktionstherapie unterschiedliche Kombinationen von Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, Cyclophosphamid, Thalidomid und/oder Daratumumab. Der Induktion schließt sich eine autologe Stammzelltransplantation mit einer Hochdosistherapie mit Melphalan an. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie [5]. Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie nicht geeignet sind, werden im Rahmen der Erstlinientherapie ebenfalls mit unterschiedlichen Kombinationen der oben genannten Wirkstoffe bis zur Progression oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen behandelt.

In der Zweitlinientherapie kann bei einem guten Ansprechen die Erstlinientherapie inklusive einer autologen Stammzelltransplantation wiederholt werden. Darüber hinaus besteht bei einem Früh-Rezidiv, einem allgemein guten Gesamtzustand und der Verfügbarkeit eines Spenders auch die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation. Zusätzlich wird der Einsatz einer Kombinationstherapie aus den neuen Wirkstoffklassen PI (z. B. Bortezomib und Carfilzomib), IMiD (z. B. Lenalidomid und Pomalidomid) und CD38-mAK (Daratumumab und Isatuximab), dem monoklonalen Anti-SLAMF7-Antikörper Elotuzumab (SLAMF7: Signaling Lymphocyte Activation Molecule F7), sowie einem Steroid (z. B. Dexamethason) in verschiedenen Kombinationen empfohlen [5, 17, 18].

In den folgenden Therapielinien des Multiplen Myeloms stehen die genannten Optionen aus der Zweitlinientherapie zur Verfügung, sowie zusätzlich die Wirkstoffe Panobinostat, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen Vicleucel und Zytostatika wie Anthrazykline, Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Melphalan [5, 17].

Leider sind Rezidive nach den Therapien oder eine Refraktärität gegenüber bestehenden Therapieoptionen die Regel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms [4, 7, 8]. Durch die Vielzahl an Behandlungsoptionen hat die Zahl an stark vorbehandelten Patienten mit einem Multiplen Myelom, d. h. Patienten, die bereits verschiedenste verfügbare Therapien erhalten haben und darauf refraktär wurden bzw. ein Rezidiv entwickelten, deutlich zugenommen [19, 20]. Unabhängig von der Therapie kommt es daher bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv und mit jedem Rezidiv wird die Zeit der Remission kürzer, sodass in immer kürzeren Abständen neue Therapieoptionen angewandt werden müssen, die letztendlich erschöpft sind [21]. Daher besteht für die Behandlung von Patienten in den Zweit- und Folgelinientherapien ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Der Einsatz von Wirkstoffklassen mit gänzlich neuem Wirkmechanismus kann hier den Refraktäritäten der Patienten entgegenwirken und stellt einen bedeutsamen Beitrag zur Therapielandschaft des Multiplen Myeloms dar.

### Wirkmechanismus von Selinexor

Selinexor hat einen gänzlich neuen Wirkmechanismus und ist der erste zugelassene orale Wirkstoff, der selektiv an das Exportprotein XPO1 bindet und dadurch den Export einer Vielzahl an Proteinen aus dem Zellkern inhibiert [22]. Das XPO1, das in verschiedensten Tumortypen überexprimiert ist und dadurch auch an der Bildung von Resistenzen gegenüber anderen Krebsmedikamenten beteiligt zu sein scheint, wird durch eine reversible Bindung von Selinexor inhibiert [23, 24] (Abbildung 2-1). Folglich reichern sich durch die Blockade des Exports über die Kernmembran zahlreiche XPO1-abhängige Frachtproteine im Kern an. Dazu zählen erstens wichtige Tumorsuppressorproteine wie p53 und BRCA1 (Breast Cancer 1), die letztlich zu einer schnellen Apoptose und somit zu einem Zelltod der Krebszellen führen. Zweitens verbleibt das mRNA-cap-bindende Protein eIF4E (eukaryotic Translation Initiation Factor 4E; mRNA: messenger Ribonucleic Acid, Boten-Ribonukleinsäure), welches normalerweise den Export von wachstumsfördernden mRNA einiger Onkoproteine in das Zellplasma vermittelt, im Zellkern. Somit ist die ribosomale Translation dieser Onkoproteine, unter anderem c-Myc, Cyclin D1 und Bcl-XL (B-cell lymphoma-extra large), und damit ihr proliferativer Effekt auf das Tumorwachstum unterbunden [25].

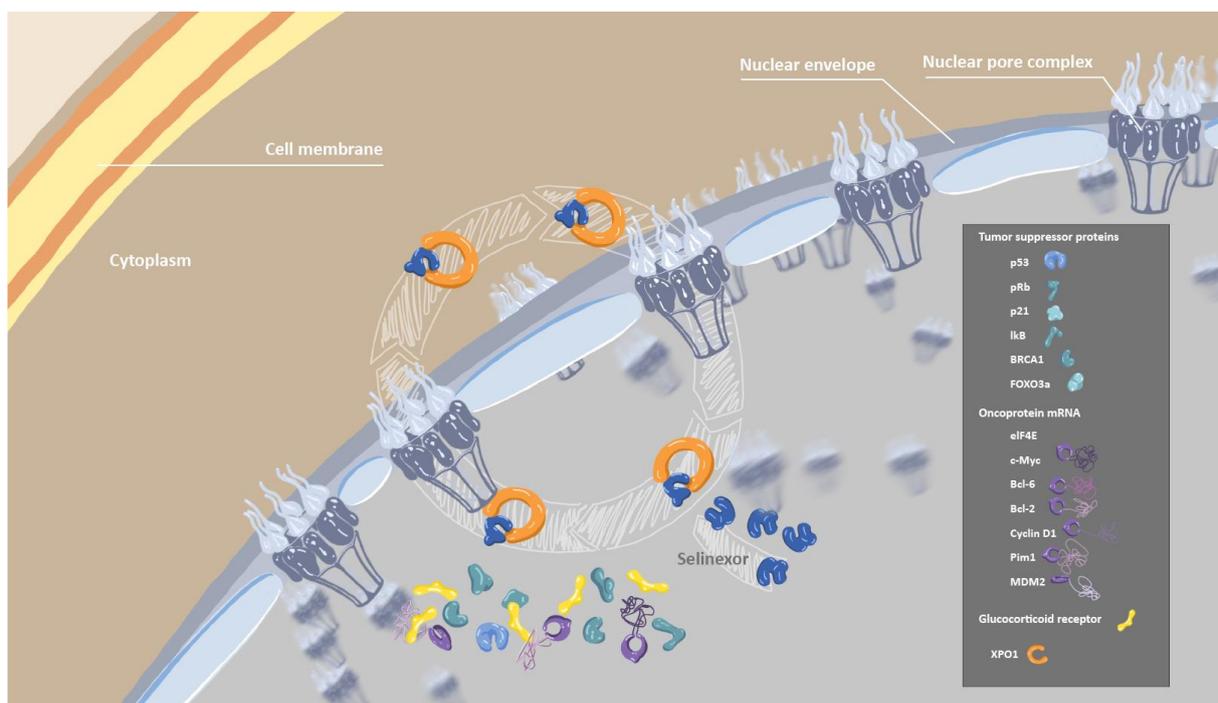


Abbildung 2-1: Selinexor inhibiert das Exportprotein XPO1 und verhindert somit den Export von Tumorsuppressorproteinen, mRNA von Onkogenen sowie von Glukokortikoid-Rezeptoren modifiziert nach Richard et al. 2020 [24]

XPO1: Exportin-1, mRNA: Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)

Selinexor ist für die Zweitlinientherapie des Multiplen Myeloms in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und in der fünften Therapieline in Kombination mit Dexamethason zugelassen [1]. Bortezomib blockiert den Abbau des kappa B Inhibitors (I $\kappa$ B), ein Inhibitor des Nuklear Faktors kappa B (NF $\kappa$ B). Dadurch wird der Abbau von anti-apoptotischen Genen unterbunden, die sonst die Progression des Multiplen Myeloms begünstigen würden. Darüber hinaus führt Bortezomib zu einer Aktivierung der Osteoblasten, was die Knochenneubildung begünstigt und zu einer Hochregulierung von NOXA führt. Dieses proapoptotische Protein induziert die Apoptose der entarteten Plasmazellen. Dexamethason gehört zu den Glukokortikoiden (GK) und induziert ebenfalls die Apoptose der entarteten Plasmazellen [10]. Im Verlauf der Therapie des Multiplen Myeloms treten allerdings häufig Resistenzen gegenüber den eingesetzten Therapien auf, die die Wirksamkeit schmälern [10, 26, 27].

Selinexor verhindert durch die Inhibierung von XPO1 den Kernexport des Glukokortikoid-Rezeptors (GR), was zu erhöhten nuklearen GR-Konzentrationen führt. Dies erhält die Glukokortikoidsignalwege aufrecht und sorgt so für einen synergistischen Effekt von Selinexor mit GK wie Dexamethason [13]. Weitere Synergien und additive Wirkungen von Selinexor konnten in Kombinationen mit PI [28, 29], IMiD [30, 31] und CD38-mAK [32] gezeigt werden. Dabei scheint Selinexor die Wirkungen dieser in der Myelom-Therapie verbreiteten Kombinationspartner durch die Blockade des Kernexports zu verstärken oder wiederherzustellen, indem Signalwege der Medikamenten-Resistenz effektiv unterbunden werden [24].

Durch die synergistischen Effekte von Selinexor und Bortezomib kann beispielsweise auch die Dosis von Bortezomib bei gleichbleibender Wirksamkeit in der Kombinationstherapie verringert werden. Dadurch können Bortezomib-induzierte Nebenwirkungen, wie periphere Neuropathien, deutlich vermindert werden. Gleichzeitig führt die verringerte Dosierung von Bortezomib im Vergleich zu anderen Bortezomib-haltigen Schemata zu einem reduziertem Therapieaufwand mit bis zu 37 % weniger Arzt-/Klinikbesuchen [29].

### **Fazit zum Wirkmechanismus und zur Therapie mit Selinexor**

Schon im Zuge der frühen Therapielinien kommt es bei der Behandlung des Multiplen Myeloms zu sukzessiven Rezidiven und Refraktäritäten auf Grund von Resistenzentwicklungen [10]. Durch die Vielzahl an Behandlungsoptionen hat die Zahl an stark vorbehandelten Patienten mit einem Multiplen Myelom, die bereits verschiedenste verfügbare Therapien erhalten haben und darauf refraktär wurden, bzw. ein Rezidiv entwickelten, deutlich zugenommen [19, 20]. Nach einem gescheiterten Ansprechen wird regelhaft ein Wechsel der Substanzklassen empfohlen [5, 17].

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Selinexor ist als erster oraler Inhibitor des Exportproteins XPO1 ein Vertreter für eine solche neue Substanzklasse zur Behandlung des Multiplen Myeloms [22]. Durch den oben beschriebenen neuartigen Wirkmechanismus kann Selinexor die Sensitivität der Myelomzellen gegenüber Glukokortikoiden erhöhen und zeigt auch bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidivierten und refraktären Multiplem Myelom eine beachtliche Wirkung. Bei Patienten in früheren Therapielinien kann durch die nur 1 × wöchentliche Gabe von Bortezomib in Kombination mit Selinexor im Vergleich zu anderen Bortezomib-haltigen Schemata der Therapieaufwand durch weniger Arzt- und Klinikbesuche reduziert werden und Bortezomib-induzierte Nebenwirkungen, wie periphere Neuropathien, können deutlich vermindert werden, ohne einen Wirkverlust in Kauf zu nehmen.

Zusammenfassend stellt Selinexor mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus eine dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidivierten und/oder refraktären Multiplem Myelom dar. So wird Selinexor in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), der ESMO, sowie der EHA genannt und hat auch bereits Einzug in die aktuelle S3-Leitlinie gefunden [17, 18, 33].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. <sup>1</sup> Zulassungserweiterung <sup>2</sup> 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.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle liegt die Fachinformation von Selinexor zugrunde [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Beschreibung von Selinexor beruht auf der Fachinformation, Publikationen und Übersichtsarbeiten sowie internen Dokumenten von Stemline Therapeutics B.V.. Die Beschreibung des Multiplen Myeloms sowie deren Behandlung sind den relevanten Leitlinien und Publikationen entnommen.

Administrative Angaben und Angaben zum Anwendungsgebiet beruhen auf den Daten der internen Dokumente von Stemline Therapeutics B.V., sowie auf der Fachinformation von Selinexor.

**2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Kawano Y, Roccaro MA, Ghobrial MI, Azzi J (2017): Multiple Myeloma and the Immune Microenvironment. *Current Cancer Drug Targets*; 17(9):806-18.
3. Kunacheewa C, Orłowski RZ (2019): New Drugs in Multiple Myeloma. *Annual Review of Medicine*; 70(1):521-47.
4. Rajkumar SV (2020): Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*; 95(5):548-67.
5. 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>.
6. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL (2021): Multiple myeloma. *The Lancet*; 397(10272):410-27.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR (2016): Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1364(1):32-51.
8. Kyle RA, Rajkumar SV (2009): Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*; 23(1):3-9.
9. Goldner W (2016): Cancer-Related Hypercalcemia. *Journal of Oncology Practice*; 12(5):426-32.
10. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH (2020): Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*; 12(2):407.
11. Kazandjian D (2016): Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*; 43(6):676-81.
12. Mai EK, Haas E-M, Lücke S, Löpprich M, Kunz C, Pritsch M, et al. (2018): A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*; 8(3):30.
13. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wäsch R, D'Agostino M, et al. (2018): Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*; 32(8):1697-712.
14. Nau KC, Lewis WD (2008): Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*; 78(7):853-9.
15. 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.
16. Jagannath S, editor. Development of a predictive model of multiple myeloma (mm) patient outcomes based on treatment (tx) sequencing using data from the Connect® MM Patient Registry. EHA; 2018.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 24.02.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples\\_Myelom/LL\\_Multiples\\_Myelom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf).
18. 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.
19. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. (2016): Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With  $\geq 3$  Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist*; 21(11):1355-61.
20. Mikhael J (2020): Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 20(1):1-7.
21. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. (2017): Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*; 31(11):2443-8.
22. Parikh K, Cang S, Sekhri A, Liu D (2014): Selective inhibitors of nuclear export (SINE)– a novel class of anti-cancer agents. *Journal of Hematology & Oncology*; 7(1):78.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Podar K, Shah J, Chari A, Richardson PG, Jagannath S (2020): Selinexor for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 21(4):399-408.
24. Richard S, Richter J, Jagannath S (2020): Selinexor: a first-in-class SINE compound for treatment of relapsed refractory multiple myeloma. *Future Oncology*; 16(19):1331-50.
25. Argueta C, Kashyap T, Klebanov B, Unger TJ, Guo C, Harrington S, et al. (2018): Selinexor synergizes with dexamethasone to repress mTORC1 signaling and induce multiple myeloma cell death. *Oncotarget*; 9(39):25529-44.
26. Lü S, Wang J (2013): The resistance mechanisms of proteasome inhibitor bortezomib. *Biomarker Research*; 1(1):13.
27. Logie E, Chirumamilla CS, Perez-Novo C, Shaw P, Declerck K, Palagani A, et al. (2021): Covalent Cysteine Targeting of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Family by Withaferin-A Reduces Survival of Glucocorticoid-Resistant Multiple Myeloma MM1 Cells. *Cancers*; 13(7):1618.
28. Gasparetto C, Lipe B, Tuchman S, Callander NS, Lentzsch S, Baljevic M, et al. (2020): Once weekly selinexor, carfilzomib, and dexamethasone (SKd) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology*; 38(15\_suppl):8530-.
29. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. (2020): Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 396(10262):1563-73.
30. Chen CI, Bahlis N, Gasparetto C, Tuchman SA, Lipe BC, Baljevic M, et al. (2019): Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*; 134(Supplement\_1):1-8.
31. White DJ, Lentzsch S, Gasparetto C, Bahlis N, Chen CI, Lipe BC, et al. (2019): Safety and Efficacy of the Combination of Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*; 134(Supplement\_1):3165-.
32. Gasparetto C, Lentzsch S, Schiller G, Callander N, Tuchman S, Chen C, et al. (2021): Selinexor, daratumumab, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *eJHaem*; 2(1):56-65.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Multiple Myeloma Version 5.2022 - March 09, 2022. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).