

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selinexor (Nexpovio®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 4A

*Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen
Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	25
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	31
4.2 Methodik	45
4.2.1 Fragestellung	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	47
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	56
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	56
4.2.5.2.2 Analytierte Patientenpopulationen	59
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	60
4.2.5.2.3.1 Mortalität	60
4.2.5.2.3.2 Morbidität	61
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	74
4.2.5.2.3.4 Sicherheit	74
4.2.5.3 Meta-Analysen	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	80
4.2.5.4.1 Zusätzliche Analysen zum Ansprechen (ORR, TRR, DOR)	80
4.2.5.4.2 Sensitivitätsanalysen zu den Fragebögen EORTC-QLQ-CIPN20, EQ-5D-VAS und EORTC-QLQ-C30	82
4.2.5.4.3 Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit	83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	93
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	96

4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	97
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	99
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	119
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	121
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	121
4.3.1.3.1.1	Mortalität	125
4.3.1.3.1.2	Morbidität	130
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität.....	245
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	283
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	359
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse OS.....	379
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse PFS	390
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse TTNT.....	396
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse EORTC-QLQ-CIPN20.....	400
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse EQ-5D-VAS	405
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen und - items.....	405
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalyse EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität.....	432
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalyse UE.....	438
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalyse AESI.....	442
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalyse für UE nach SOC und PT	459
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	482
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	482
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	482
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	482
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	483
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	483
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	483
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	485
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	486
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	486
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	486
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	486
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	487
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	487
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	488
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	489
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	489
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	489

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	490
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	490
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	490
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	491
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	491
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	491
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	491
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	492
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	501
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	501
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	501
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	501
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	502
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	502
4.6	Referenzliste.....	503
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		511
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		515
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		517
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		518
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		554
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		578
Anhang 4-G : Vollständige Darstellung der für dieses Dossier relevanten Ergebnisse.		598

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	32
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor auf Endpunktebene.....	37
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	47
Tabelle 4-4: IMWG-Response-Kriterien in der Studie BOSTON	64
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-15: Operationalisierung von OS.....	125
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-17: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-18: Ergebnisse für OS (ergänzende Analyse 22.03.2022) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-19: Operationalisierung von PFS	130
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-21: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-22: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-23: Ergebnisse für beste erreichte Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134

Tabelle 4-24: Ergebnisse für TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-25: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-26: Operationalisierung von TTNT	139
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTNT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-28: Ergebnisse für TTNT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-29: Operationalisierung von EORTC-QLQ-CIPN20.....	143
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-CIPN20 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-31: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Sensorik für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-32: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Sensorik für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-33: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Motorik für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-34: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Motorik für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Autonomie für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Autonomie für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-37: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-38: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-39: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16 deskriptive Auswertung für die Skala obere Extremitäten im SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16 deskriptive Auswertung für die Skala obere Extremitäten im Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16 deskriptive Auswertung für die Skala untere Extremitäten im SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-42: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16 deskriptive Auswertung für die Skala untere Extremitäten im Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-43: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16 (Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D-VAS	180
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-47: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – deskriptive Auswertung für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – deskriptive Auswertung für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-49: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-50: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Responderanalyse bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)....	190
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-53: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Fatigue für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-54: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Fatigue für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-55: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Übelkeit/Erbrechen für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-56: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Übelkeit/Erbrechen für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Schmerz für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-58: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Schmerz für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-59: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Appetitverlust für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	206
Tabelle 4-60: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Appetitverlust für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	208
Tabelle 4-61: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Diarrhö für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-62: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Diarrhö für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212

Tabelle 4-63: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Dyspnoe für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-64: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Dyspnoe für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Obstipation für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Obstipation für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-67: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Insomnie für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-68: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Insomnie für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-69: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – Responderanalyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-73: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität).....	245
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-75: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Physis für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-76: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Physis für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-77: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Rollen für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-78: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Rollen für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Emotionen für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Emotionen für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-81: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Soziales für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-82: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Soziales für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Kognition für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Kognition für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Skala globale Gesundheit/Lebensqualität für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Skala globale Gesundheit/Lebensqualität für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität) – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität) – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-89: Operationalisierung von UE	284
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-92: Ergebnisse für nicht-schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE – Sensitivitätsanalyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-94: Ergebnisse für AESI unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-95: Ergebnisse für nicht-schwere AESI – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297

Tabelle 4-96: Ergebnisse für schwere AESI – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	298
Tabelle 4-97: Ergebnisse für schwerwiegende AESI – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-98: Ergebnisse für UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Tabelle 4-99: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Tabelle 4-100: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Tabelle 4-102: Ergebnisse für UE – Zusatzanalyse Periphere Neuropathie Grad ≥ 2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Tabelle 4 -103: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BOSTON	362
Tabelle 4-104: Übersicht der Subgruppen aus BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	363
Tabelle 4-105: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Wirksamkeits-Endpunkt für die Studie BOSTON.....	367
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Sicherheits-Endpunkt für die Studie BOSTON.....	369
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum OS mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel	379
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum OS (ergänzende Analyse) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	381
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum PFS mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur TTNT mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	396
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	405
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	406
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	412
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	414
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu UE unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	438
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SUE mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	439
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Pneumonie unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	444
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI getrübe Sicht unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	445
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Hepatobiliäre Störungen unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Pneumonie schwer (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Asthenie unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	459
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Untersuchungen PT Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	461
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Augenerkrankungen PT Katarakt unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	462
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	463
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	463
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	464
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	465
Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	483
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	484
Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	484
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	484
Tabelle 4-141: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	485
Tabelle 4-142: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	487
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	487
Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	487
Tabelle 4-145: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	488
Tabelle 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	490
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	490
Tabelle 4-148: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor auf Endpunktebene.....	494
Tabelle 4-149: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	501

Tabelle 4-150 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen
Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)..... 517

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BOSTON 554

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie BOSTON 579

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven zum OS	129
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022	129
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS	137
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum TTR	138
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zum DOR	138
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven zur TTNT	142
Abbildung 4-8: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Sensorik über die Zeit	174
Abbildung 4-9: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Motorik über die Zeit	174
Abbildung 4-10: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie über die Zeit	175
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala Sensorik (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)	175
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala Motorik (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)	176
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala Autonomie (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)	176
Abbildung 4-14: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, Mittelwerte der Skala Symptomatik obere Extremitäten – über die Zeit	177
Abbildung 4-15: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, Mittelwerte der Skala Symptomatik untere Extremitäten – über die Zeit	177
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, erste Verschlechterung in der Skala Symptome obere Extremitäten (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod).....	178
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, erste Verschlechterung in der Skala Symptome untere Extremitäten (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod).....	178
Abbildung 4-18: Darstellung der Mittelwerte der EQ-5D-VAS über die Zeit	189
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven zur EQ-5D-VAS – Responderanalyse Verschlechterung um mindestens 15 Punkte	189

Abbildung 4-20: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue über die Zeit	236
Abbildung 4-21: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen über die Zeit	236
Abbildung 4-22: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz über die Zeit	237
Abbildung 4-23: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust über die Zeit.....	237
Abbildung 4-24: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö über die Zeit	238
Abbildung 4-25: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Dyspnoe über die Zeit	238
Abbildung 4-26: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Obstipation über die Zeit.....	239
Abbildung 4-27: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Insomnie über die Zeit.....	239
Abbildung 4-28: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten über die Zeit.....	240
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	240
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	241
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	241
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	242
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	242
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Dyspnoe – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	243
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Obstipation – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	243
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Insomnie – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	244
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	244
Abbildung 4-38: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis über die Zeit	277

Abbildung 4-39: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollen über die Zeit.....	278
Abbildung 4-40: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen über die Zeit.....	278
Abbildung 4-41: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziales über die Zeit.....	279
Abbildung 4-42: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognition über die Zeit.....	279
Abbildung 4-43: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Skala globale Gesundheit/Lebensqualität über die Zeit.....	280
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis ...	280
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Rollen ...	281
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen	281
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Soziales	282
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Kognition.....	282
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Skala globale Gesundheit/Lebensqualität – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	283
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad.....	290
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	290
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE	291
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven zu Behandlungsabbrüchen durch UE.....	291
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse der UE unabhängig vom Schweregrad ohne erkrankungsbezogene UE	292
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse schwerer UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene UE	292
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse der SUE ohne erkrankungsbezogene UE.....	293
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Thrombozytopenie unabhängig vom Schweregrad	303
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Neutropenie unabhängig vom Schweregrad	304
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Übelkeit unabhängig vom Schweregrad .	304
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Erbrechen unabhängig vom Schweregrad	305
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad	305

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad	306
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI getrübe Sicht unabhängig vom Schweregrad	306
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Katarakt unabhängig vom Schweregrad .	307
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Hyponatriämie unabhängig vom Schweregrad	307
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Neurologische Toxizität unabhängig vom Schweregrad	308
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Kardiotoxizität unabhängig vom Schweregrad	308
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Thrombozytopenie (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	309
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Neutropenie (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	309
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Katarakt (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	310
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Hyponatriämie (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	310
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Neurologische Toxizität (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	311
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unabhängig vom Schweregrad	331
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Ermüdung unabhängig vom Schweregrad...	332
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Asthenie unabhängig vom Schweregrad	332
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems unabhängig vom Schweregrad	333
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Thrombozytopenie unabhängig vom Schweregrad	333
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Anämie unabhängig vom Schweregrad.....	334
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Neutropenie unabhängig vom Schweregrad	334
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Lymphopenie unabhängig vom Schweregrad	335
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Nasopharyngitis unabhängig vom Schweregrad	335
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unabhängig vom Schweregrad	336
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Übelkeit unabhängig vom Schweregrad.....	336
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Erbrechen unabhängig vom Schweregrad ...	337

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen unabhängig vom Schweregrad	337
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad	338
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Hypokalzämie vom Schweregrad.....	338
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Hyponatriämie unabhängig vom Schweregrad	339
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Periphere Neuropathie unabhängig vom Schweregrad	339
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Schwindelgefühl unabhängig vom Schweregrad	340
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Dysguesie unabhängig vom Schweregrad...	340
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Parästhesie unabhängig vom Schweregrad .	341
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Schmerzen im Oropharynx unabhängig vom Schweregrad	341
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Epistaxis unabhängig vom Schweregrad.....	342
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Untersuchungen unabhängig vom Schweregrad	342
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad	343
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Augenerkrankungen unabhängig vom Schweregrad	343
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Katarakt unabhängig vom Schweregrad.....	344
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Sehverschlechterung unabhängig vom Schweregrad	344
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Verwirrheitszustand unabhängig vom Schweregrad	345
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unabhängig vom Schweregrad	345
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen unabhängig vom Schweregrad	346
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Herzerkrankungen unabhängig vom Schweregrad	346
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Tachykardie unabhängig vom Schweregrad	347
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths unabhängig vom Schweregrad	347
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad \geq 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	348

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Thrombozytopenie	348
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Anämie	349
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Neutropenie	349
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	350
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	350
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Ermüdung	351
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	351
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Hypophosphatämie.....	352
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	352
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Diarrhö	353
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Augenerkrankungen	353
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Katarakt	354
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	354
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.....	355
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.....	355
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	384
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	385
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA.....	385
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt	386
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	386

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch.....	387
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	387
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	388
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA	388
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt	389
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	389
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch.....	390
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA.....	392
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt	393
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	393
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch.....	394
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse PI-Vortherapie Nein	394
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse PI-Vortherapie Ja	395
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie Nein	395
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie Ja	396
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	398
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch.....	398
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse PI-Vortherapie Nein	399
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse PI-Vortherapie Ja	399
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	402
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	402

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA	403
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt	403
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1	404
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1	404
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) EU/GB/NA	416
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) Rest der Welt	417
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	417
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	418
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium I oder II	418
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium III	419
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II	419
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse ISS-Stadium III	420
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 1	420
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 2	421
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 3	421
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 4	422
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) – EU/GB/NA	422
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) – Rest der Welt	423
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich	423
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Geschlecht männlich	424

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	424
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	425
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 1.....	425
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 2.....	426
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 3.....	426
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 4.....	427
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.....	427
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt	428
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse ohne PI-Vortherapie.....	428
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse mit PI-Vortherapie	429
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Alter < 65 Jahre.....	429
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Alter ≥ 65 Jahre.....	430
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1	430
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1	431
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium I oder II.....	431
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium III	432
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis: Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich	435
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis: Subgruppenanalyse Geschlecht männlich	435
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	436

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	436
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Chromosomenveränderungen nein.....	437
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Chromosomenveränderungen ja.....	437
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven UE unabhängig vom Schweregrad Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA	440
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven UE unabhängig vom Schweregrad Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt	440
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven SUE Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1	441
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven SUE Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1.....	441
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	449
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	450
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	450
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung europäisch.....	451
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich	451
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht männlich	452
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Pneumonie Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II	452
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Pneumonie Subgruppenanalyse ISS-Stadium III.....	453
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	453
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	454
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1	454
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1	455
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Hepatobiliäre Störungen Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II	455

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Hepatobiliäre Störungen Subgruppenanalyse ISS-Stadium III	456
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich	456
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Geschlecht männlich	457
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Region nach ISS-Stadium I oder II	457
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Region nach ISS-Stadium III	458
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Asthenie Subgruppenanalyse Region 2 nach SAP	468
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Asthenie Subgruppenanalyse Region 3 nach SAP	469
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Asthenie Subgruppenanalyse Region 4 nach SAP	469
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Neutropenie Subgruppenanalyse Alter < 65 Jahre	470
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Neutropenie Subgruppenanalyse Alter ≥ 65 Jahre	470
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre	471
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre	471
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	472
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung europäisch	472
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich	473
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht männlich	473
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Katarakt Subgruppenanalyse PI-Vortherapie nein	474
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Katarakt Subgruppenanalyse PI-Vortherapie ja	474
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, PT Anämie Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1	475
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, PT Anämie Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1	475

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich	476
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse Geschlecht männlich	476
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse ISS-Stage I oder II.....	477
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse ISS-Stadium III.....	477
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch	478
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Subgruppenanalyse Abstammung europäisch.....	478
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II	479
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse ISS-Stadium III.....	479
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse PI-Vortherapie nein.....	480
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse PI-Vortherapie ja.....	480
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie nein.....	481
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie ja.....	481
Abbildung 4-239 (Anhang): Flow-Chart für die Studie BOSTON.....	577

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ψ	Psi, Effektschätzer des RPSFT-Modells
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
AECI	Adverse Events of Clinical Interest (UE von klinischem Interesse)
AESI	Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOA	American Optometric Association
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BOSTON	Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma
C1D1	Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1)
CD38-mAK	monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
CIPN16	modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ	Individuelle MedDRA-Abfragen (Customized MedDRA Queries)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (Vollständige Response)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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)

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EHA	European Hematology Association
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	End of Treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimension 5 Level
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-CTR	EU Clinical Trials Register
EU/GB/NA	EU inkl. Großbritannien und Nordamerika
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FLC	Freie Leichtkette (Free Light Chain)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)
GSH	Glutathion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulatorisches Arzneimittel)
IMWG	International Myeloma Working Group (Internationale Myelom-Arbeitsgruppe)
INR	International Normalized Ratio

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee)
ISS	International Staging System
ITT	Intent-To-Treat
KEAP	Karyopharm Expanded Access Program
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktatdehydrogenase
mAK	monoklonaler Antikörper
Max	Maximum
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
NMA	Network-Metanalyse
NA	Nicht Auswertbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtresponserate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI	Proteasominhibitor
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design
PK	Pharmakokinetik
PN	Periphere Neuropathie

Abkürzung	Bedeutung
POEMS-Syndrom	Syndrom mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, und Hautveränderungen (Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome)
PR	Partial Remission/Response (Partielle Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten)
QLQ-CIPN20	Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik)
RBC	Erythrozyten (Red Blood Cells)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risk Difference
R-ISS	Revised International Staging System
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RoW	Rest of World (Rest der Welt)
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Risk Ratio
RSI	Request for Supplementary Information
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	stringent Complete Response (stringente vollständige Response)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SdX	Selinexor in Kombination mit Dexamethason als Crossover nach Vd
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SINE	Selektive Kernexport-Inhibitoren (Selective Inhibitors of Nuclear Export)
SMQs	Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Queries)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPD	Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (Sum of Products of Diameters)
SPEP	Serumproteinelektrophorese

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVd	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
SVdX	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Crossover nach Vd
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung)
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
XPO1	Exportin1
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 Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, dargestellt. Die Fragestellung dieses Dokuments lautet zusammenfassend:

Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben?

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) BOSTON (Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma) herangezogen.

In der 2-armigen, offenen, multizentrischen, globalen Phase-3-Studie BOSTON wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom mit 1 bis 3 Myelom-Vortherapien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Durch die Wahl der Einschlusskriterien von BOSTON wurde sichergestellt, dass die im Anwendungsgebiet von Selinexor spezifizierten Patientencharakteristika erfüllt wurden.

Es wurden 402 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (N = 195; im Folgenden als SvD bezeichnet) und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (N = 207; im Folgenden als Vd bezeichnet) stratifiziert randomisiert. Im SvD-Studienarm erfolgte die Behandlung in einem 35-Tage-Zyklus, im Vd-Studienarm erfolgte die Behandlung von Zyklus 1 bis 8 in 21-Tage-Zyklen und ab dem 9. Zyklus in 35-Tage-Zyklen.

Für die Studie BOSTON liegen der Datenschnitt vom 21.01.2019 (präspezifizierte Zwischenanalyse), der Datenschnitt vom 18.02.2020 (präspezifizierte zweite Zwischenanalyse; durch den Studiensponsor Karyopharm Therapeutics Inc. (im Weiteren Karyopharm) als primäre Analyse deklariert), der Datenschnitt vom 15.02.2021 (durch Karyopharm definiert als finaler Datenschnitt für die Wirksamkeit, im Weiteren als finaler Wirksamkeits-Datenschnitt bezeichnet) und der Datenschnitt vom 05.06.2022 (finaler Datenschnitt der Studie, enthält nur Daten zur Sicherheit und allgemeine Patienteninformationen, im Weiteren als finaler Sicherheits-Datenschnitt bezeichnet) vor.

Zum Zeitpunkt des finalen Wirksamkeits-Datenschnitts vom 15.02.2021 hatten 362 Patienten (90,7 %) die Behandlung abgeschlossen, 248 Patienten hatten die Studie abgeschlossen. Zum Zeitpunkt des finalen Sicherheits-Datenschnitts vom 05.06.2022 hatten alle Patienten die

Behandlung beendet und die Studie abgeschlossen. Die Studienzentren wurden nach dem Erreichen des primären Endpunktes und der Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) im Dezember 2020 ab Februar 2021 durch Karyopharm geschlossen. Im März 2022 forderte die EMA (Europäische Arzneimittelagentur, European Medicines Agency) im 3rd Request of Supplementary Information (RSI) im Zuge der Zulassung von Selinexor für die im vorliegenden Dossier beschriebene Indikation (Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben) eine zusätzliche Analyse des Gesamtüberlebens (OS, Overall Survival) an. Dazu wurde der Datenschnitt 22.03.2022 erstellt, der sich ausschließlich auf OS-Daten bezieht.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor beruht auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.02.2021 für die Wirksamkeitsendpunkte und vom 05.06.2022 für die Sicherheitsendpunkte. Auf die Darstellung älterer Datenschnitte wird verzichtet, da durch diese kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber den finalen Datenschnitten zu erwarten ist. Die OS-Auswertung für den Datenschnitt vom 22.03.2022 wird von Karyopharm und Stemline Therapeutics B.V. (im Weiteren Stemline) aufgrund der Schließung von Studienzentren vor diesem Datum als verzerrt und nicht aussagefähig angesehen. Durch diese Schließungen, während Patienten noch in Behandlung oder Beobachtung waren, wird der Endpunkt OS verzerrt. Zur Wahrung der Vollständigkeit werden die Ergebnisse als ergänzende Analyse dargestellt.

Die durchschnittliche Gesamtbeobachtungsdauer betrug zum finalen Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021 ca. 19 Monate (SVd: 19,4; Vd: 19,1). Die Behandlungsdauer betrug ca. 10 Monate (SVd: 10,9; Vd: 10,1). Zum finalen Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022 betrug die durchschnittliche Gesamtbeobachtungsdauer ca. 22 Monate (SVd: 21,7; Vd: 21,4) und die Behandlungsdauer ca. 11 Monate (SVd: 11,5; Vd: 10,5). Zu beachten ist, dass die Patienten im Vd-Studienarm nach Progress die Möglichkeit hatten zu einer SVd-Behandlung oder einer Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) zu wechseln (Crossover, SVdX bzw. SdX).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E1 (Population)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine Myelom-Vortherapie erhalten haben	A1 (Population)	Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in der zugelassenen Dosierung entsprechend der Selinexor-Fachinformation	A2 (Intervention)	Andere Intervention als in E2
E3 (Komparator)	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder 	A3 (Komparator)	Anderer Komparator als E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 		
E4 (Endpunkte)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • 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, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Information
A: Ausschlusskriterien; E: Einschlusskriterien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

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 Dossievorlage dokumentiert.

In einem ersten Schritt wurde auf Studienebene das Verzerrungspotential anhand endpunktübergreifender Aspekte bewertet. In einem zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotential auf Endpunktebene bewertet. Ein niedriges Verzerrungspotential liegt vor, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden. Sofern das Verzerrungspotential als hoch eingestuft wird, können bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von SVd gegenüber Vd basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der eingeschlossenen Studie BOSTON. Die vorliegenden Ergebnisse zum Zusatznutzen beziehen sich somit auf die vom G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) festgelegte zVT. Eine detaillierte Beschreibung der Studie BOSTON 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.

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),
 - EORTC-QLQ-CIPN20 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN, Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (PN)-Symptomatik),
 - EQ-5D-VAS (European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale, visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand),
 - EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen und -items (EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30, Fragebogen für onkologische Patienten)

- **Lebensqualität**

- EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität

- **Sicherheit**

- Unerwünschte Ereignisse (UE): UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (definiert als UE mit Schweregrad ≥ 3 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), schwerwiegende UE (SUE), Behandlungsabbrüche aufgrund von UE,
- Präspezifizierte AESI (Adverse Events of Special Interest, UE von besonderem Interesse): unabhängig vom Schweregrad, schwer (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3), SUE)
 - Hämatologische Ereignisse (Thrombozytopenie, Neutropenie),
 - Gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen),
 - Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse (Appetit vermindert, Gewicht erniedrigt),
 - Infektionen (Pneumonien, Sepsis, Opportunistische Infektionen),
 - Ereignisse mit Erkrankungen des Auges (Getrübbte Sicht, Katarakt),
 - Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (Hyponatriämie),
 - Neurologische Störungen (Neurologische Toxizität),
 - Andere (Hepatobiliäre Störungen, Kardiotoxizität),
- UE differenziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), wenn diese bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (differenziert nach UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE und SUE), sowie unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT.

Sensitivitätsanalysen und zusätzliche Analysen

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

- Zu den Fragebögen EORTC-QLQ-CIPN20, EQ-5D-VAS und EORTC-QLQ-C30:
 - Ereigniszeitanalysen mit Zensierung bei Tod,
- Zu EORTC-QLQ-CIPN20:
 - Auswertung als CIPN16 (reduzierte und modifizierte Form des Fragebogens),
- Zur Sicherheit:

- UE (UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE und SUE) ohne erkrankungsbezogene UE (ohne Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär, Plasmazytom),
- präspezifizierte Auswertung der PN-Ereignisse Grad ≥ 2 .

Es wurden außerdem folgende zusätzliche Analysen durchgeführt:

- Auswertungen zum OS hinsichtlich:
 - Selinexor-Dosisreduktion,
 - Adjustierung des Crossovers mittels RPSFT-Modell (RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time),
- ORR (Overall Response Rate, Allgemeine Ansprechrate),
- Response-Kategorien: sCR (stringent Complete Response, stringente vollständige Response), CR (Complete Response, vollständige Response), VGPR (Very Good Partial Response, sehr gute partielle Response), PR (Partial Remission/Response, partielle Response), MR (Minimal Remission, minimale Remission), SD (Stable Disease, stabile Erkrankung), PD (Progressive Disease, Krankheitsprogression) und Nicht Auswertbar (NA),
- TTR (Time To Response, Zeit bis zur Response),
- DOR (Duration of Response, Dauer der Response).

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für alle patientenrelevanten und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte durchgeführt. Die Auswahl der Subgruppenmerkmale erfolgte unter Berücksichtigung relevanter Patientencharakteristika und Behandlungskriterien entsprechend der im Studienprotokoll a priori festgelegten Analysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selinexor ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Bei den Fragebögen und den UE wird nur auf ausgewählte Punkte eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 für die umfassende Ergebnisdarstellung).

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor 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

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>			

Mortalität

Das OS war in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen ähnlich. Der Effekt von Selinexor wurde in der Analyse der Gesamtpopulation aber möglicherweise unterschätzt. Zum einen wurden Patienten aus dem Vd-Studienarm, die zur Behandlung mit Selinexor wechselten (Crossover), entsprechend des ITT-Prinzips für den Vd-Studienarm ausgewertet. Im RPSFT-Modell zur Adjustierung des Crossovers ergibt sich ein numerischer OS-Vorteil für Selinexor (Ψ : Psi, Effektschätzer des RPSFT-Modells [95 %-KI]: -0,21[-0,58;0,27]; $p = 0,3411$). Zum anderen zeigte sich ein OS-Vorteil für Patienten mit Selinexor-Dosisreduktion gegenüber Patienten im Vd-Studienarm (HR (Hazard Ratio) [95 %-KI (Konfidenzintervall)]: 0,72 [0,49; 1,06]; $p = 0,0908$). Im RPSFT-Modell zur Adjustierung des Crossovers ist dieser OS-Vorteil signifikant (Ψ [95 %-KI]: -0,41 [-0,73; 0,06]; $p = 0,0425$). Erklärbar ist der Vorteil im OS durch die längere Therapiedauer mit Selinexor, die bei einer Dosisreduktion möglich ist. Durch die längere Therapiedauer (Median: mit Dosisreduktion 7,6 Monate; ohne Dosisreduktion 4,1 Monate) profitierten Patienten anhaltender von der Wirksamkeit von Selinexor.

Des Weiteren zeigte sich in der Subgruppe Region nach Versorgungskontext Europäische Union inkl. Großbritannien und Nordamerika (EU/GB/NA) ein OS-Vorteil von SVd gegenüber Vd. Diese Subgruppe umfasst die Patienten, bei denen eine größtmögliche Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Gegenteilig ist anzunehmen, dass Patienten, die der Subgruppe Region EU/GB/NA nicht angehören (RoW: Rest of World, Rest der Welt), einen erheblich abweichenden Versorgungsstandard im Vergleich zu Deutschland haben. So ist davon auszugehen, dass Patienten in Ländern mit weniger starken Gesundheitssystemen nicht nach einem vergleichbaren Versorgungsstandard hinsichtlich innovativer und hochwirksamer Folgetherapien, wie sie in westlichen Ländern der Region EU/GB/NA verfügbar sind, behandelt wurden. Da nahezu jeder Patient mit einem Multiplen Myelom eine Folgetherapie erhält, haben diese einen großen Einfluss auf das OS. Folglich muss die Betrachtung des OS zwingend aufgeschlüsselt nach relevantem Versorgungskontext erfolgen. In der Subgruppe Region EU/GB/NA wurde das Mortalitätsrisiko durch Selinexor signifikant um 36 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]; $p = 0,0330$). Die Auswertung zur Adjustierung des Crossovers mit dem RPSFT-Modell bestätigt diesen signifikanten OS-Vorteil zugunsten SVd.

Fazit zur Mortalität

Patienten, die mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden, zeigten in der Gesamtpopulation der BOSTON zwar ein ähnliches Mortalitätsrisiko, dennoch konnte das Risiko zu versterben durch die Selinexor-Dosisreduktion gegenüber Vd reduziert werden. Auch lagen in der Subgruppe zur Region, die dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommt, signifikante Vorteile von SVd gegenüber Vd vor. Im Vergleich zu Vd ergibt sich somit eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens. In der Endpunktkategorie Mortalität besteht daher ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT. Durch den Einfluss der Dosisreduktion und aufgrund der Effektmodifikation durch den Versorgungskontext lässt sich dieser Zusatznutzen anhand der vorliegenden Daten der Studie BOSTON jedoch nicht quantifizieren.

Morbidität

Das Ansprechen verbessert sich durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason deutlich. Die Zeit bis zur Progression, einer nachfolgenden Therapie oder Tod konnte mit Selinexor signifikant um knapp ein Drittel verlängert werden (PFS: von 9,5 Monate auf ca. 13,2 Monate; TTNT: von ca. 11 auf ca. 16 Monate). Die Gesamtresponserate konnte durch Selinexor um 21 % erhöht werden. Des Weiteren zeigte sich ein effektiveres, schnelleres, und dauerhafteres Ansprechen bei der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Weiterhin reduziert die Gabe von Selinexor die PN-Symptomatik, die mit Schwäche, Taubheit und insbesondere Schmerzen in den Extremitäten verbunden ist und unter denen der Patient über Monate oder sogar für den Rest des Lebens leiden kann. Die Auswirkungen dieser Langzeittoxizitäten zeigten sich auch in der Auswertung des Fragebogens EORTC-QLQ-CIPN20, in dem die PN-Symptomlast für die Skala Sensorik im SVd-Studienarm gegenüber dem Vd-Studienarm signifikant reduziert war (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]; $p = 0,0092$).

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten bleibt bei der Behandlung mit Selinexor weitestgehend stabil. Die Auswertung der EQ-5D-VAS für die Patienten beider Studienarme der Studie BOSTON ergab einen vergleichbaren allgemeinen Gesundheitszustand, der im Median bis zu 7 Monate und für die noch behandelten Patienten bis zu 3 Jahre stabil gehalten werden konnte.

Die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 ergab Vor- und Nachteile für SVd im Vergleich zu Vd in verschiedenen Symptomen, die aber unterschiedlich zu gewichten sind. Ein signifikanter Nachteil zeigte sich bei den gastrointestinalen Symptomen Übelkeit/Erbrechen (erhöhtes Risiko einer ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala Übelkeit/Erbrechen oder Tod: HR [95 %-KI]: 2,00 [1,52; 2,63]; $p < 0,0001$). Entsprechend zeigte sich auch ein signifikanter Nachteil im Symptom Appetitverlust. Dem gegenüber steht der signifikante Vorteil bei dem Symptom Schmerz (HR: 0,73 [0,56; 0,94]; $p = 0,0157$). Die geringere Schmerzbelastung der Patienten ist auf die reduzierte PN-Symptomatik zurückzuführen, die mit Schmerzen verbunden ist. Da die durch PN hervorgerufenen Schmerzen die Patienten sehr langfristig belasten und die gastrointestinalen Symptome nur kurzfristig auftreten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5), ist ein Vorteil der Schmerz-Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich höher zu gewichten als ein Nachteil der gastrointestinalen Symptomatik.

Fazit zur Morbidität

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann ein im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason effektiveres, schnelleres und dauerhafteres Ansprechen erreicht werden. Gleichzeitig können langfristige, patientenrelevante Symptome, insbesondere die Periphere Neuropathie und die damit assoziierten Schmerzen zuverlässig minimiert und stabilisiert werden. Im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason ergibt sich daher eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit zeigt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Selinexor gegenüber der zVT in der Endpunktkategorie Morbidität.

Lebensqualität

Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar moderat. Das patientenberichtete Befinden anhand der Funktionsskalen und der Skala globale Gesundheit/Lebensqualität des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 änderte sich nur wenig (geschätzte wöchentliche Änderungsraten maximal -0,1 Punkte/Woche). Die Funktionen blieben im Median bis zu 9 Monate (Physis: 9,4 Monate; Rollen und Soziales: 3,5 Monate; Emotionen: 5,6 Monate; Kognition: 4 Monate), die Lebensqualität bis zu 4 Monate stabil. Für die noch behandelten Patienten konnten Funktionen und Lebensqualität bis zu 3 Jahre aufrechterhalten werden. Es ist als Vorteil von Selinexor zu bewerten, dass die Hinzunahme einer dritten aktiven Wirksubstanz die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt.

Fazit zur Lebensqualität

In beiden Studienarmen zeigte sich eine vergleichbare und weitgehend stabile patientenberichtete Lebensqualität. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT nicht belegt.

Sicherheit

Im SVd-Studienarm traten in der Studie BOSTON UE unabhängig vom Schweregrad, sowie schwere und schwerwiegende UE häufiger auf als im Vd-Studienarm.

Wie erwartet traten insbesondere präspezifizierte AESI, wie hämatologische Ereignisse (Thrombozytopenie und Neutropenie), gastrointestinale und die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen, Appetit vermindert und Gewicht erniedrigt), Katarakt, neurologische Toxizität und Ermüdung im SVd-Studienarm signifikant häufiger auf. Insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind aber vorwiegend von kurzer Dauer, reversibel und gut behandelbar. Unter anderem durch Dosisreduktionen von Selinexor konnten diese Nebenwirkungen ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit vermindert werden. So reduzierten sich die UE im Laufe der Therapie mit SVd, beispielsweise trat Übelkeit nach dem Zyklus 2 kaum noch auf. Trotz längerer Behandlungsdauer als in der Studie STORM (siehe Modul M4B) traten auch keine unerwarteten UE auf. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Patienten durch die UE überwiegend nicht gravierend beeinträchtigt wurden, da die Auswirkungen der UE sich kaum in der Auswertung der Fragebögen zur Morbidität oder Lebensqualität widerspiegelten (siehe beispielhaft die Auswertung Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30). Die UE im SVd-Studienarm führten auch nicht zu signifikant häufigeren Behandlungsabbrüchen als im Vd-Studienarm. Gleichzeitig können durch Dosisreduktionen von Selinexor ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit Nebenwirkungen vermindert werden.

Die PN ist von großer klinischer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet, da sie mit Schwäche, Taubheit und insbesondere Schmerzen in den Extremitäten verbunden ist, worunter Patienten über Monate oder sogar für den Rest des Lebens leiden können. Daher wurde eine eigene Analyse zu dem UE Periphere Neuropathie im Studienprotokoll zu BOSTON präspezifiziert, die alle PN Grad ≥ 2 umfasst. PN trat bei der Behandlung mit Selinexor in der Tat seltener auf. Bei Patienten im SVd-Studienarm bestand ein 39 % geringeres Risiko PN Grad ≥ 2 als UE zu erleiden als im Vd-Studienarm (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0022$).

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den für den Fragebogen EORTC-QLQ-CIPN20 gezeigten vorteilhaften Effekten durch Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Zugleich ist auch die signifikant geringere Schmerzbelastung (in der Symptomskala Schmerz des EORTC-QLQ-C30) auf das reduzierte Auftreten von PN zurückzuführen.

Fazit zur Sicherheit

Einerseits traten UE bei SVd im Vergleich zu Vd häufiger und frühzeitiger auf. Allerdings waren insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen vorwiegend von kurzer Dauer, reversibel und gut behandelbar. Gleichzeitig konnten durch Dosisreduktionen von Selinexor Nebenwirkungen ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit vermindert werden. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend nicht gravierend durch die UE beeinträchtigt wurden, da die Auswirkungen der UE sich kaum in der Auswertung der Fragebögen zur Morbidität oder Lebensqualität widerspiegelten. Die Behandlung mit SVd führte außerdem nicht zu signifikant höheren Behandlungsabbrüchen auf Grund von UE. Des Weiteren zeigte die präspezifizierte Auswertung zu PN statistisch signifikante Vorteile. Diese haben im vorliegenden Anwendungsgebiet eine höhere Relevanz als die kurzfristigen und überwiegend gut handhabbaren Nebenwirkungen und werden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens höher gewichtet. In der Gesamtbetrachtung der UE ergibt sich daher im Vergleich zu Vd eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit zeigt sich ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zVT in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen ergaben signifikante Interaktions-p-Werte für verschiedene Subgruppen in den Endpunktkategorien. Wie bereits zum Gesamtüberleben erwähnt, zeigte sich insbesondere eine Effektmodifikation durch den Versorgungskontext. Die Subgruppe zur Region EU/GB/NA, die Patienten umfasst, bei denen eine größtmögliche Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist, zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben von SVd gegenüber Vd. Es ist davon auszugehen, dass Patienten in der Subgruppe zur Region RoW nicht nach einem dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden Standard, beispielsweise hinsichtlich verfügbarer innovativer und hochwirksamer Folgetherapien, behandelt wurden. Die Ergebnisse der OS-Subgruppenanalysen rechtfertigen daher für Patienten im deutschen Versorgungskontext einen Zusatznutzen für Selinexor.

Die Effektmodifikation durch den Versorgungskontext erklärt auch den Nachteil im OS in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre und den Vorteil für Patienten \geq 65 Jahre durch die Behandlung mit Selinexor. Der Anteil von jüngeren Patienten < 65 Jahre ist in der Subgruppe zur Region EU/GB/NA im Gegensatz zur Subgruppe RoW viel geringer (EU/GB/NA: 31,76 %; RoW: 54,42 %). Daher geht die Diskrepanz bei der Subgruppe zum Alter aus der regionalen Altersverteilung hervor, sodass keine direkte Kausalität zwischen dem Patientenalter und der Wirksamkeit von Selinexor besteht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Selinexor

Das Multiple Myelom ist eine der häufigsten hämatoonkologischen Erkrankungen. Verursacht wird das Multiple Myelom durch die Infiltration des Knochenmarks mit entarteten klonalen Plasmazellen, welche komplette oder inkomplette Ig sekretieren [1]. Die Symptome der Erkrankung beginnen zunächst mit Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Fieber und führen im weiteren Krankheitsverlauf zu einer Störung der Hämatopoese mit Anämie, Fatigue und erhöhter Infektanfälligkeit. Des Weiteren kommt es über verschiedene Mechanismen zum Knochenabbau, zu Knochenläsionen, Knochen Schmerzen und Knochenbrüchen, sowie zur Beeinträchtigung der Kalziumhomöostase und weiteren Endorganschäden.

In den letzten 10 Jahren konnten deutliche Fortschritte durch die Einführung neuer Therapieoptionen (Immunmodulatorische Arzneimittel [IMiD, Immunomodulatory Drug], Proteasom-inhibitoren [PI] und monoklonale Anti-CD38-Antikörper [CD38-mAK]) bei der Therapie des Multiplen Myeloms erreicht werden. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten wurde so von ca. 2,5 Jahren (vor dem Jahr 2000) auf 5 – 7 Jahren erhöht [2-4]. Es existiert allerdings weiterhin keine Therapie, die das Multiple Myelom heilen kann [5, 6]. Des Weiteren kommt es sehr häufig zu Rezidiven und das Auftreten von Refraktäritäten beschränkt die Einsatzmöglichkeiten der verfügbaren Therapieoptionen. Aufgrund des Einsatzes von Kombinationstherapien bis zum Krankheitsprogress können schon in frühen Therapielinien Refraktäritäten gegenüber mehreren Wirkstoffklassen vorliegen.

Der Einsatz von Selinexor, als erstem von der Europäischen Kommission zugelassenen Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der XPO1-Inhibitoren (XPO1: Exportin 1), kann durch den gänzlich neuen Wirkmechanismus ab der Zweitlinientherapie den Refraktäritäten der Patienten entgegenwirken und stellt einen bedeutsamen Beitrag zur Therapielandschaft des Multiplen Myeloms dar. So wird Selinexor 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 [7-9].

Aufgrund der oralen Darreichungsform von Selinexor und der synergistischen Effekte mit Bortezomib kann ein innovatives Behandlungsregime mit reduzierter Bortezomib-Gabe eingesetzt werden. Im Vergleich zu anderen Bortezomib-haltigen Schemata wird der Therapieaufwand reduziert, da weniger Arzt- und Klinikbesuche nötig sind.

Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier zeigen, dass Selinexor in der Subgruppe EU/GB/NA, die dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommt, das Überleben signifikant verlängern kann. 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 SVd 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 eine dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplem Myelom dar. Das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Verhältnis ist durch die Zulassungen der EMA und der FDA bereits bestätigt. Aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in der dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommenden Subgruppe gegenüber der zVT, der guten Ansprechrates sowie durch das effektive Verhindern der PN, besteht für Selinexor in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen und somit wird Selinexor eine wichtige Rolle in der Therapielandschaft bei der Behandlung des Multiplen Myeloms einnehmen.

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 Bortezomib und Dexamethason ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben [10]. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) der Kombinationstherapie wurde bereits mit der Zulassungserweiterung vom 18.07.2022 bestätigt. Im vorliegenden Dossier wird der medizinisch relevante Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT anhand der Daten aus der RCT BOSTON dargestellt. So lässt sich die Fragestellung dieses Dokuments zusammenfassend wie folgt formulieren:

Wie ist der medizinische Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben?

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

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben.

Intervention

Als Intervention bewertet werden soll die Wirkstoffkombination aus Selinexor, Bortezomib und Dexamethason in der in der Fachinformation von Selinexor beschriebenen Dosierung [10].

Vergleichstherapie

Als zVT wurden vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-285) zum Wirkstoff Selinexor vom 04.11.2021 folgende medikamentöse Behandlungen festgelegt [11]:

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

Stemline stimmt der vom G-BA genannten zVT zu und wählt als Vergleichstherapie im vorliegenden Dossier die Kombination aus Bortezomib und Dexamethason als zVT. Dies ist gemäß § 6 Abs. 2a Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason herzuleiten.

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib 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 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung wurde ausschließlich eine methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT) herangezogen.

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.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E1 (Population)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine Myelom-Vortherapie erhalten haben	A1 (Population)	Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in der zugelassenen Dosierung entsprechend der Selinexor-Fachinformation	A2 (Intervention)	Andere Intervention als in E2
E3 (Komparator)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder 	A3 (Komparator)	Anderer Komparator als E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 		
E4 (Endpunkte)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • 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, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Information
A: Ausschlusskriterien; E: Einschlusskriterien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

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 Bortezomib und Dexamethason 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. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen ist 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.

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/arsneimittel-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 Anhang 4-B 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 Bortezomib und Dexamethason wurde entsprechend der Vorgaben am 26.07.2022 in den folgenden Registern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.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 EMA (<http://clinicaldata.ema.europa.eu>),
- Arzneimittelinformationssystem AMIce (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>).

Es wurde für jedes der genannten Register eine angepasste Suchstrategie angewandt. Die Suchstrategien der Suchen auf [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), im EU-CTR und im ICTRP-Suchportal sind in Anhang 4-B vollständig dargestellt.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist 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 Dossievorlage genannten Vorgaben entsprechend verzichtet.

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 –ergebnissen¹. 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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 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.

Die Studie BOSTON ist für das vorliegende Dossier die relevante Studie. Am 22.07.2022 wurde die Internetseite des G-BA nach dem Namen dieser Studie und nach dem Wirkstoff Selinexor durchsucht, um mögliche weitere unveröffentlichte Daten zu Studienmethodik oder -Ergebnissen zu finden. Es wurden keine weiteren relevanten Informationen identifiziert. Den oben genannten Vorgaben entsprechend wurde auf die Dokumentation der zugrundeliegenden Suchstrategie verzichtet.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische Literaturrecherche als auch die Suche nach RCT in den Studienregistern wurden nach dem Vier-Augen-Prinzip von zwei 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 zwei 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 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.

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-Statements⁴ 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.

Das Design und die Methodik der in Abschnitt 4.3.1 eingeschlossenen RCT BOSTON wurde mittels der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements beschrieben. Die Items des CONSORT-Statements und ein Patientenfluss-Diagramm nach CONSORT-Schema sind in Anhang 4-E abgelegt.

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 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der RCT BOSTON umfasst Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom. Es wurden Patienten mit 1 – 3 Myelom-Vortherapien eingeschlossen.

Zu Studienbeginn wurden folgende Patientencharakteristika erhoben:

Demographische Charakteristika

- Alter bei Randomisierung in Jahren (Median, Spanne),
- Alterskategorie bei Randomisierung in Jahren (18 – 50; 51 – 64; 65 – 74; \geq 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Abstammung (asiatisch; afrikanisch; europäisch; andere; Angabe fehlt),

- Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch; nicht spanisch oder lateinamerikanisch; nicht angegeben; unbekannt; Angabe fehlt),
- Region entsprechend Statistischem Analyseplan (SAP): Region 1: Kanada, USA (United States of America); Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine,
- Region entsprechend Versorgungskontext (EU/GB/NA: Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien, Großbritannien, USA, Kanada; RoW: Australien, Israel, Indien, Russland, Serbien, Ukraine),
- Körperoberfläche in m², berechnet nach Dubois-Formel (Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status zu Baseline (0; 1; 2),
- Zeit von initialer Diagnose in Jahren, gemessen bis zur Randomisierung (Median; Spanne),
- Kreatinin-Clearance zu Baseline in ml/min (Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Kreatinin-Clearance zu Baseline in ml/min (< 30; 30 – < 60; ≥ 60),
- R-ISS-Stadium (R-ISS: Revised International Staging System) bei Screening (I; II; III; nicht verfügbar); Einordnung anhand:
 - Stadium I: ISS Stadium I und Normal-Risiko-Chromosomenveränderungen mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) und normale Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte,
 - Stadium II: Weder R-ISS-Stadium I noch III,
 - Stadium III: ISS-Stadium III und entweder Hoch-Risiko-Chromosomenveränderungen mittels FISH oder hohe LDH-Werte,
- ISS-Stadium (ISS: International Staging System) bei Screening (I; II; III); Einteilung nach ISS wurde vorgenommen, wenn Daten zu Chromosomenveränderungen oder Serum-LDH Werte, die notwendig für das R-ISS Stadium sind, nicht verfügbar waren
 - Stadium I: β -Mikroglobulin < 3,5 mg/l, Serum-Albumin \geq 3,5 g/dl,
 - Stadium II: Nicht ISS Stadium I oder III,
 - Stadium III: β -Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l,

- Anteil an Plasmazellen zu Baseline in % (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Anteil an Plasmazellen zu Baseline in % (< 25; ≥ 25 – < 50; ≥ 50),
- Lymphozyten zu Baseline in Zellen/μl (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Neutrophile zu Baseline in Zellen/μl (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Thrombozyten zu Baseline in Zellen/μl (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Hämoglobin zu Baseline in g/dl (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Patienten mit Hochrisiko-Chromosomenveränderungen zu Baseline oder initialer Diagnose, Anzahl und Anteil (del(17p)/p53; t(14;16); t(4;14); 1q21; del(17p)/p53 oder t(14;16) oder t(4;14) oder 1q21),
- Patienten mit anderen Chromosomenveränderungen zu Baseline oder initialer Diagnose, Anzahl und Anteil (del(13); t(6;14); t(11;14); t(14;20))

Medizinische Vorgeschichte und aktuelle medizinische Situation

- Einzelne Komorbiditäten (PT) pro Patient (Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Komorbiditäten, Auswahl; Anzahl und Anteil (Patienten mit Komorbidität; Katarakt; Hypertonie; Periphere Neuropathie; Typ 2 Diabetes mellitus; Hypothyreose),
- Anzahl Myelom-Vortherapien (Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Anzahl Myelom-Vortherapien, Anzahl und Anteil (1; 2; 3),
- PI-Vortherapien, Anzahl und Anteil (ja; nein),
- Anzahl einzelner bisher erhaltener Myelom-Wirkstoffe (Median; Spanne),
- Myelom-Vortherapien, Anzahl und Anteil (Bortezomib; Carfilzomib; Ixazomib; Daratumumab; Lenalidomid; Pomalidomid; Stammzelltransplantation; Myelom-Radiotherapie; Myelom-Operation),

- Zeit von der letzten Myelom-Vortherapie bis zur Randomisierung (berechnet als Datum der Randomisierung – Datum des Endes der letzten Myelom-Vortherapie + 1) in Wochen (n; Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Beste Response der letzten Myelom-Vortherapie, Anzahl und Anteil (sCR; CR; VGPR; PR; MR; SD; PD; NA).

Begleitbehandlungen

Folgende Begleitbehandlungen wurden während der Studie erfasst:

- Patienten mit Begleitbehandlung, Anzahl und Anteil,
- Ausgewählte Begleitbehandlung nach therapeutischer Klasse, Anzahl und Anteil (5HT3-Antagonisten),
- Auswahl häufiger Begleitbehandlungen nach therapeutischer Klasse, Anzahl und Anteil (Antiemetika; systemische antivirale Medikamente; Protonenpumpeninhibitoren; systemische Antibiotika; Analgetika; systemische Antimykotika),
- Begleitbehandlung während der Studienbehandlung, Anzahl und Anteil (Glukokortikoide; Pregabalin; Dexamethason),
- Einzelne fortgeführte Begleitmedikation pro Patient (Median; Mittelwert; Standardabweichung; Spanne),
- Häufigste fortgeführte Begleitmedikation (> 10 % pro Behandlungsarm), Anzahl und Anteil (Acetylsalicylsäure; Zoledronsäure inkl. Zoledronsäure Monohydrat; Omeprazol; Aciclovir; Allopurinol; Colecalciferol).

4.2.5.2.2 Analyisierte Patientenpopulationen

ITT-Population (ITT: Intent-To-Treat): Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die auf die Studienarme randomisiert worden sind, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Diese Population wird zur Wirksamkeitsanalyse auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität herangezogen. Die Patienten wurden für den Studienarm ausgewertet, für den sie randomisiert wurden.

Safety-Population: Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Safety-Population wird für die Sicherheitsanalyse herangezogen. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie erhalten haben.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV wird der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT Bortezomib 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 explizit auf die Patientenrelevanz, die Operationalisierung und Validität dieser Endpunkte eingegangen.

4.2.5.2.3.1 Mortalität

4.2.5.2.3.1.1 Endpunkt OS (Overall Survival, Gesamtüberleben)

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben zu verlängern ist das übergeordnete Therapieziel in der Onkologie. Die Patientenrelevanz des Endpunktes OS ist folglich anerkannt [12].

Operationalisierung

Das OS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die nicht während der Gesamtbeobachtungsdauer verstorben sind, wurden für die Analyse zensiert. Die Zensierung dieser Patienten erfolgte vor oder an dem Datum des Datenschnitts entweder zum Zeitpunkt des Studienabbruchs (z. B. Entzug der Einverständniserklärung) oder zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite (beispielsweise auch ein Telefon-Gespräch mit dem Patienten, ob er noch lebt), je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt OS folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Medianes OS in Monaten [95 %-KI (KI: Konfidenzintervall)] (KM-Methode (KM: Kaplan-Meier)),
- Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Als ergänzende Analyse wurden die genannten Auswertungen auch für die OS-Daten vom 22.03.2022, die von der EMA angefordert wurden, ausgewertet.

Zusätzlich wurde die Auswirkung einer Selinexor-Dosisreduktion auf das OS ausgewertet. Dazu wurden Patienten mit Selinexor-Dosisreduktion mit denen ohne Dosisreduktion und mit den Patienten im Vd-Studienarm verglichen.

Des Weiteren wurde zur Adjustierung des Crossovers – wie im SAP als Option vorgeschlagen – eine Analyse mittels RPSFT-Modell durchgeführt. Die Stratifizierungsvariablen wurden entsprechend der oben genannten Analyse gewählt und die Re-Zensierung fand zum Datenschnitt statt.

Validität

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

4.2.5.2.3.2 Morbidität

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

Patientenrelevanz

Der Endpunkt PFS ist 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 aus Sicht von Stemline 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, was wiederum für den Patienten eine starke physische und/oder psychische Belastung darstellt. Das Eintreten einer Progression 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 Multiplem Myelom nennt [1].

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 [13]. Aufgrund der unmittelbaren Ableitung der Ausprägung des Ansprechens ist das PFS somit patientenrelevant.

Operationalisierung

Operationalisiert ist der Endpunkt PFS als Zeitraum von der Randomisierung des Patienten bis zum ersten Auftreten einer bestätigten PD oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintritt. Myelom-spezifische Untersuchungen zur Beurteilung des Ansprechens bzw. PD wurden in beiden Studienarmen im Rahmen von Studienvisiten vorgenommen. Diese fanden ab Zyklus 1 Tag 1 (C1D1) alle drei Wochen bis Tag 1 Woche 37 (= 12 × nach C1D1), danach alle 5 Wochen statt. Zum Ende der Studienbehandlung wurde eine Studienendvisite durchgeführt. Eine PD ist in erster Linie durch das relative und absolute M-Protein-Level im Serum oder Urin definiert. Das Eintreten einer PD wurde anhand zweier aufeinanderfolgender Untersuchungen entsprechend den Kriterien der Internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group, IMWG) bestimmt (siehe Tabelle 4-4 unter „PD“). Im Falle, dass die PD auf zwei unabhängigen Proben zu einem relevanten Krankheitsparameter basiert, bezieht sich das Datum der PD auf den Zeitpunkt der ersten Probennahme. Nach Feststellung einer PD durch den Studienarzt musste es durch ein zentrales unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) anhand der IMWG-Kriterien bestätigt werden.

Folgende Zensierungskriterien wurden angewendet:

- Zensierung zur Randomisierung, wenn keine Untersuchung des Krankheitsstatus vorlag, außer wenn der Tod vor der ersten Untersuchung eingetreten ist,
- Zensierung 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,
- Zensierung zum Datenschnitt, wenn keine Wertung als Krankheitsprogression vorliegt:
 - klinische Verschlechterung mit Absetzen der Studienmedikation ohne objektiven Anstieg des M-Protein-Levels,

- sofern nicht anderweitig angegeben: Rezidiv, wenn es einer vollständigen Remission folgte und mittels positiver Immunfixation oder als Kleinstmengen-Bestimmung (definiert als weniger als 0,5 g/dl) des M-Proteins festgestellt wurde.

Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt PFS folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS-Stadium III; R-ISS-Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Die Operationalisierung zusätzlicher Ansprechen-bezogener Endpunkte wird unter dem Abschnitt 4.2.5.4.1 beschrieben.

Tabelle 4-4: IMWG-Response-Kriterien in der Studie BOSTON

IMWG-Response-Kriterien ^a	
Response-Unterkategorie	Response-Kriterien
CR	Negative Immunfixation im Serum und Urin, Verschwinden jeglicher Weichteilplasmazytome und ≤ 5 % Plasmazellen in Knochenmarkspiraten
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) $\leq 4,1$ für Patienten mit κ -Leichtketten beziehungsweise $\geq 1:2$ 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).
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} : <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg mindestens eines der folgenden Kriterien um 25 % im Vergleich zum niedrigsten Wert während des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absoluter Anstieg des M-Proteins im Serum um $\geq 0,5$ 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 bestimmbar M-Protein, Werte im Serum und Urin: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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:

IMWG-Response-Kriterien ^a	
Response-Unterkategorie	Response-Kriterien
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter prozentualer Anstieg muss $\geq 10\%$ betragen), • Auftreten neuer Knochenläsionen, Vergrößerung mindestens einer Knochenläsion im Vergleich zum Nadir um $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$, wenn die Läsion zuvor eine kurze Durchmesserachse > 1 cm aufgewiesen hat, • Anstieg der zirkulierenden Plasmazellen um $\geq 50\%$ (ein Minimum von 200 Zellen/μl); dieses Kriterium, wenn dies die einzige Feststellung der Krankheit ist.
nach [14]	
^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: Minimal 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)	

Validität

Die Validität des Endpunktes PFS wird als gegeben betrachtet. Die Operationalisierung des Endpunktes erfolgt durch ein IRC und basiert auf den anerkannten und publizierten Kriterien der IMWG. Dies wird sowohl von der DGHO als auch vom Leitlinienprogramm Onkologie zur Diagnostik der Krankheitsprogression empfohlen [1, 8].

4.2.5.2.3.2.2 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 kürzer 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 [15].

Operationalisierung

Der Endpunkt TTNT ist definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dosis einer erneuten folgenden Myelom-Therapie oder Tod. Die Entscheidung für den Beginn einer Folgetherapie lag beim jeweiligen behandelnden Prüfarzt. Patienten ohne Ereignis wurden bei Studienabbruch, der letzten Studienuntersuchung oder zum Datenschnitt zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt TTNT folgende Auswertungen nach Studienarm (SvD und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie oder Tod, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Tod, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
- KM-Kurven 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 [16]. Folglich ist dieser Endpunkt international anerkannten Kriterien entsprechend erhoben worden und damit valide.

4.2.5.2.3.2.3 Endpunkt EORTC-QLQ-CIPN20 (PN-Symptomatik)

Patientenrelevanz

Der Fragebogen EORTC-QLQ-CIPN ist ein Instrument zur Erhebung des patientenrelevanten Symptoms der Peripheren Neuropathie (PN). Die PN ist zunächst ein krankheitsbedingtes Symptom bei Patienten mit Multiplem Myelom [1, 17, 18]. Dieses Symptom resultiert aus einer Schädigung (insbesondere durch amyloidotische Ablagerungen) des peripheren Nervensystems, das als Bindeglied zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS; Gehirn und Rückenmark) und dem Rest des Körpers fungiert und so Informationen weiterleitet. Ist diese Weiterleitung gestört, können beispielsweise Bewegungen nicht mehr ausgeführt werden. Ebenso ist die Rückleitung von Information aus der Peripherie zum ZNS bei einer Schädigung dieser Nerven gestört [19]. Zu den geschädigten Nerven gehören sowohl sensorische, motorische und autonome Nervenbahnen. In der Folge dieser Schädigung erfahren Patienten mit Peripherer Neuropathie äußerst unangenehme Symptome zu denen Schwäche, Taubheit und Schmerzen in den Händen und Füßen, die von Patienten als stechend, brennend oder auch kitzelnd beschrieben werden. Solche Erscheinungen können sich auch die Arme und Beine entlang nach weiter oben ausbreiten. Weitere Symptome der PN sind außergewöhnlich hohe Empfindlichkeit auf Berührungen jeglicher Art, Schmerz bei normalen alltäglichen Aktivitäten, ein Mangel an körperlicher Koordination und damit einhergehende Stürze, Muskelschwäche und sogar Lähmungen. Die PN kann einen einzelnen Nerv (Mononeuropathie), zwei oder mehrere Nerven in verschiedenen Regionen (Multi-Mononeuropathie) oder auch viele Nerven (Polyneuropathie) betreffen.

Außerdem kann das Risiko für PN auch durch die medikamentöse Behandlung des Multiplen Myeloms erhöht werden, was eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Patienten darstellt [20]. Insbesondere die Wirkstoffe Bortezomib und Thalidomid, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms zu den Standardtherapeutika zählen, rufen häufig die Entwicklung einer PN hervor. Während Thalidomid ausschließlich in der Behandlung neu diagnostizierter Patienten zugelassen ist, wird Bortezomib in allen Behandlungslinien eingesetzt und ist in zahlreichen Wirkstoffkombinationen zur zweimal wöchentlichen subkutanen Dosierung zugelassen [21, 22]. Die patientenrelevante Nebenwirkung der peripheren Neuropathie führt allerdings häufig zu Dosisreduktionen oder gar zu Behandlungsunterbrechungen und -abbrüchen, was die Effektivität von Bortezomib verringert [22]. Außerdem kann die PN für Monate persistieren oder die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität der Patienten für den Rest des Lebens negativ beeinflussen [23]. Weil PN-Symptome patientenrelevant sind, die über den EORTC-QLQ-CIPN20 erfasst werden, ist auch der EORTC-QLQ-CIPN20 patientenrelevant. Der G-BA bestätigte diese Patientenrelevanz entsprechend auch im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Selinexor am 04.11.2021 [11].

Operationalisierung

Der EORTC-QLQ-CIPN20 erfasst Symptome zur PN in 20 Fragen, die in drei Skalen zusammengefasst sind. Die drei Skalen umfassen Fragen zu sensorischen (9 Fragen), motorischen (8 Fragen) und autonomen Symptomen (3 Fragen). Der Patient bewertet die PN-assoziierten Symptome der vorangehenden Woche anhand der Fragen jeweils auf einer 4-

Punkte Likert-Skala (1 = „gar nicht“ bis 4 = „sehr“), wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptomlast beschreibt. Anschließend werden alle Werte innerhalb einer Skala auf eine 0 – 100-Skala transformiert [24].

Patienten in der Studie BOSTON haben den Fragebogen während des Screenings vor Studienbeginn, an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (d. h. für den SVd-Studienarm alle 5 Wochen; für den Vd-Studienarm alle 3 Wochen für die ersten 8 Zyklen, danach alle 5 Wochen) und im Rahmen der Studienendvisite ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des EORTC-QLQ-CIPN20 zum Datenschnitt vom 15.02.2021 wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:

- Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala:
 - Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M,
 - Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
 - Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
 - Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit,
- kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala:
 - Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M,
 - Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit) [95%-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit,
- Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von mindestens 15 Punkten

(= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert

- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten (KM-Methode),
- HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Sensitivitätsanalysen zum EORTC-QLQ-CIPN20 sind in Abschnitt 4.2.5.4.2 beschrieben.

Validität

Die Validität des EORTC-QLQ-CIPN20 Fragebogens wurde in zahlreichen Studien untersucht und somit ist die Eignung als patientenberichteter Endpunkt (PRO, Patient-Reported Outcome) ausreichend belegt [24, 26-32]. Die Validierungsstudien haben diesem Fragebogen gute psychometrische Eigenschaften bescheinigt: Die interne Konsistenz der drei Skalen wurde mit Cronbachs Alpha Koeffizienten zwischen 0,73 und 0,88 festgestellt [24, 33]. Auch die Item-zu-Gesamtscore-Korrelationen sind für die meisten Items mit 0,44 bis 0,63 moderat [24]. Die interne Konsistenz und Sensitivität dieses Instruments wird durch eine aktuellere Studie nochmals bestätigt [32]. Weiterhin korrelieren die Skalen aus dem EORTC-QLQ-CIPN20 stark mit den CTCAE-Graden für Periphere Neuropathie, wobei Patienten mit PN höheren CTCAE-Grades schlechtere QLQ-CIPN20-Scores aufwiesen [26].

Insgesamt wird die Validität dieses Instruments durch diese Studien bestätigt. Die Bedeutung des EORTC-QLQ-CIPN20 als etabliertes Instrument für die Messung der patientenrelevanten Symptome der PN wird entsprechend auch vom G-BA in seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Niraparib bestätigt [34].

4.2.5.2.3.2.4 Endpunkt EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)

Patientenrelevanz

Die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimension 5 Level Version (EQ-5D-5L) Fragebogens ist ein PRO-Instrument, das unabhängig von einer spezifischen Erkrankung den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten messen kann. Der Gesundheitszustand kann der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet werden.

Folglich wurde die EQ-5D-VAS vom G-BA in mehreren Verfahren in der Indikation des Multiplen Myeloms zur Nutzenbewertung als patientenrelevant akzeptiert [35, 36].

Ebenso wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Selinexor am 04.11.2021 bestätigt, dass die EQ-5D-VAS in der Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann [11].

Operationalisierung

Dieser Endpunkt ist operationalisiert durch eine visuelle Analogskala mit einer Skalenbreite von 0 – 100 Punkten. Der Patient bewertet seinen empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand auf dieser Skala, indem er eine Markierung an der entsprechenden Stelle setzt. 0 Punkte stehen für den schlechtmöglichen und 100 Punkte für den bestmöglichen Gesundheitszustand.

Patienten in der Studie BOSTON haben die EQ-5D-VAS während des Screenings vor Studienbeginn, an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (d. h. für den SVd-Studienarm alle 5 Wochen; für den Vd-Studienarm alle 3 Wochen für die ersten 8 Zyklen, danach alle 5 Wochen) und im Rahmen der Studienendvisite ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der EQ-5D-VAS zum Datenschnitt vom 15.02.2021 wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:

- Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala:
 - Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M,
 - Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
 - Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
 - Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit,
- kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala:
 - Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M,
 - Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und

Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit [95%-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit,

- Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%),
 - Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
 - Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
 - HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
 - KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Validität

Die Validität des EQ-5D-VAS wird als gegeben angesehen. Dies wird durch ihre Anerkennung durch den G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungen in der Indikation Multiples Myelom bestätigt [35, 36].

4.2.5.2.3.2.5 Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)

Der EORTC-QLQ-C30 umfasst 30 Fragen zur Symptomatik und Lebensqualität onkologischer Patienten, aufgeteilt auf drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), sechs einzelne Symptomitems (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie, und finanzielle Schwierigkeiten), fünf Funktionsskalen (physische, Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktion, sowie eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität [37, 38].

Die Symptomskalen und -items werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, wohingegen die Ergebnisse der Funktionsskalen und die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet werden. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz für die Symptomskalen und -items beschrieben. Des Weiteren wird die Operationalisierung und die Validität gemeinsam für alle Skalen und Items des EORTC-QLQ-C30 beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Symptomskalen und -items des Onkologie-spezifischen EORTC-QLQ-C30 stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Sie erfassen das persönliche Empfinden des Patienten in Bezug auf Symptome, die im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung auftreten können. Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 wurden in vergangenen Verfahren der Nutzenbewertung durch den G-BA als patientenrelevant anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [35, 36]. Weiterhin wurde der EORTC-QLQ-C30 vom G-BA im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Selinexor vom 04.11.2021 (Vorgangsnummern: 2021-B-285/286) als geeignet eingestuft, patientenrelevante Effekte der Endpunktkategorie Morbidität in der Indikation des Multiplen Myeloms zu erfassen [11].

Operationalisierung

Der EORTC-QLQ-C30 umfasst sowohl Symptomskalen und -items, als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Vom Patienten werden die Fragen der Symptom-, beziehungsweise Funktionsskalen und Symptomitems mit 1 bis 4 für „überhaupt nicht“ bis „sehr“ beantwortet. Die Fragen bezüglich der Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustand werden dagegen von 1 bis 7 von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ beantwortet. Aus den Ergebnissen der Fragen wird je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score der Skalen und die Scores der Einzelitems werden jeweils mittels einer linearen Transformation auf eine 0 – 100 Skala normiert. Die lineare Transformation wird so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion und ein hoher Score auf den übrigen Skalen oder Symptomitems einer hohen Symptomlast entspricht [38]. Fehlende Daten wurden wie im Scoring-Manual beschrieben behandelt [38]: Der Raw Score wurde nur wie oben beschrieben berechnet, wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala (zum Beispiel 3 von 6, oder 4 von 5 Fragen) beantwortet worden waren. Daraus folgt auch, dass Werte von fehlenden Einzel-Items nicht bestimmt worden sind. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 je Skala bzw. Item zum Datenschnitt vom 15.02.2021 wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:

- Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala:
 - Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M,

- Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
- Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
- Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit,
- kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala:
 - Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M,
 - Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit) [95%-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit,
- Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%),
 - Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
 - Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
 - HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
 - KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Validität

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein etablierter und von der EORTC zertifizierter Onkologie-spezifischer Fragenbogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde in zahlreichen Studien als valide eingestuft [39-41].

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**4.2.5.2.3.3.1 Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)****Patientenrelevanz**

Die Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 sind patientenrelevant. Mithilfe dieser Skalen wird das Empfinden des Patienten in Bezug auf seine Alltagsfunktionen, seinen allgemeinen Gesundheitszustand und auch die allgemeine Lebensqualität erfasst. Dass diese Effekte und deren systematische Erhebung mittels des EORTC-QLQ-C30 bei Patienten mit Multiplem Myelom patienten-relevant sind, wird so durch den G-BA im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Selinexor vom 04.11.2021 (Vorgangsnummern: 2021-B-285/286) bestätigt [11].

Operationalisierung/Validität

Die Operationalisierung und die Validität der Funktions- Lebensqualität- und Gesundheitszustandsskalen des EORTC-QLQ-C30 entsprechen denen der Symptomskalen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.5).

4.2.5.2.3.4 Sicherheit**4.2.5.2.3.4.1 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 Safety-Population ausgewertet, die alle Patienten umfasst, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie erhalten haben.

Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, der die Studienmedikation erhalten hat, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation gab. Als UE wurden jegliche Erscheinungen gewertet, die nicht vor dem Beginn der Studienmedikation existierten, oder die sich während der Behandlung mit der Studienmedikation entweder in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlechtert haben.

Dabei wurde der Zeitraum von der ersten Dosis bis inklusive 30 Tage (Safety-Follow-up) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu dem Tag des Beginns einer neuen Myelom-Therapie (inkl. Crossover) berücksichtigt, je nachdem was früher eintrat. Alle UE inklusive der schwerwiegenden UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 als SOC und PT kodiert und dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Skala des National Cancer Institute (NCI) in der Version 4.03 bestimmt [42]. Folglich wurde ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 als schweres UE definiert.

Schwerwiegende UE (SUE) sind definiert als UE, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren (z. B. ein Ereignis, bei dem der Patient einem Todesrisiko ausgesetzt war; kein Ereignis, das hypothetischerweise einen Tod begünstigen könnte, wenn es schwerwiegender gewesen wäre),
- eine stationäre Krankenhauseinweisung notwendig machten,
- eine Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts notwendig machten,
- eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit hervorriefen oder
- ein Geburtsdefekt eines Neugeborenen einer Patientin waren.

Im vorliegenden Dossier wird die Endpunktkategorie Sicherheit mittels folgender Analysen und dazugehörigen Effektschätzern dargestellt:

- Ereigniszeitanalysen bis zum Eintreten eines UE; als Zeitpunkt des Ereignisses wird der Beginn des AE gewählt (waren nur Jahr bzw. Jahr und Monat angegeben, wurde der erste Tag des Jahres bzw. des Monats verwendet); Patienten wurden zum Ende des Safety-Follow-up zensiert:
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%),
 - Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
 - Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),

- HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf,
- deskriptive Auswertung:
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%).

Ereigniszeitanalysen wurden für die folgenden UE-Kategorien berechnet:

- UE
 - UE unabhängig vom Schweregrad,
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3),
 - SUE,
 - Behandlungsabbrüche aufgrund von UE,
- AESI: es wird die gebräuchliche Abkürzung AESI verwendet, auch wenn die Bezeichnung mit SAP V2 von AESI zu AECI (Adverse Events of Clinical Interest, UE von klinischem Interesse) geändert wurde; AESI waren im SAP präspezifiziert, die Zuordnungen von SMQ (Standardized MedDRA Query, Standardisierte MedDRA-Abfragen) bzw. CMQ (Customized MedDRA Query, Individuelle MedDRA-Abfragen) zu PT (Preferred Terms) sind dem CSR zu entnehmen; die Auswertung erfolgt nach Schweregrad (unabhängig vom Schweregrad, schwer (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) und SUE) wie folgt:
 - Hämatologische Ereignisse
 - Thrombozytopenie (SMQ für Thrombozytopenie ergab PT Thrombozytopenie),
 - Neutropenie (CMQ für Neutropenie ergab PT Neutropenie und Febrile Neutropenie),
 - Gastorintestinale Ereignisse (CMQ für Erbrechen ergab PT Übelkeit und Erbrechen)
 - Übelkeit,

- Erbrechen,
- Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse
 - Appetit vermindert (CMQ für Appetit vermindert ergab PT Appetit vermindert),
 - Gewicht erniedrigt (CMQ für Gewicht erniedrigt ergab PT Gewicht erniedrigt),
- Infektionen
 - Pneumonien (CMQ für Pneumonie ergab PT Pneumonie, Lungeninfektion, Haemophilus-Infektion, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Pilze, Pneumonie grippal, Pneumonie durch Para-Influenza Virus, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus und Pulmonale Sepsis),
 - Sepsis (CMQ für Sepsis ergab Septischer Schock, Sepsis, Sepsis durch Staphylokokken, Urosepsis und Pulmonale Sepsis),
 - opportunistische Infektionen (CMQ für Infektion durch opportunistische Erreger ergab PT Herpes zoster, Orale Candidose, Candidose des Ösophagus, Candida-Infektion, Herpes simplex, Herpesvirus-Infektion, Meningitis tuberkulös, Herpes simplex am Auge, Oraler Herpes, Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus, Respiratory Syncytial Virus-Infektion und Vulvovaginale Candidose),
- Ereignisse mit Erkrankungen des Auges
 - getrübte Sicht (CMQ Sehen verschwommen ergab PT Blindheit, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert und Sehverschlechterung),
 - Katarakt (CMQ Katarakt ergab PT Katarakt),
- Stoffwechsel und Ernährungsstörungen
 - Hyponatriämie (SMQ für Hyponatriämie ergab PT Hyponatriämie),
- Neurologische Störungen
 - Neurologische Toxizität (CMQ für neurologische Toxizität ergab PT Amnesie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Delirium, getrübter Bewusstseinszustand, Schwindelgefühl, Enzephalopathie, Hypersomnie, Somnolenz, Synkope; Periphere Neuropathie wurde nicht eingeschlossen),
- Andere

- Hepatobiliäre Störungen (CMQ für hepatobiliäre Störungen ergab PT Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hyperbilirubinämie, Leberenzym erhöht, Hepatozelluläre Schädigung, Lebererkrankung, Prothrombinzeit verlängert, Aszites, Cholestase, Leberzirrhose, Hepatische Enzephalopathie, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Lebertoxizität, Hypokoagulierbarer Zustand, International normalised ratio erhöht, Leberfunktionstest erhöht, und Transaminasen erhöht),
- Kardiotoxizität (CMQ für Kardiotoxizität ergab PT Tachykardie, Vorhofflimmern, Sinustachykardie und Supraventrikuläre Extrasystolen),
- UE differenziert nach MedDRA SOC und PT, wenn diese bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, differenziert nach Schweregrad:
 - UE nach SOC und PT,
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT,
 - SUE nach SOC und PT.

Eine deskriptive Auswertung wurde für folgende UE-Kategorien berechnet:

- Nicht-schwere UE (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2),
- Nicht-schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2),
- Behandlungsabbrüche aufgrund von UE aufgegliedert SOC und PT.

Des Weiteren wurde eine Zusatzanalyse zu PN-Ereignissen durchgeführt, weil die PN im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer klinischer Relevanz ist. Wie im Studienprotokoll präspezifiziert, erfolgt die binäre Auswertung zu PN-Ereignissen Grad ≥ 2 mittels CMH-Test mit den Stratifizierungs-faktoren vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet) inklusive Angabe von OR (Odds Ratio), RR (Risk Ratio) und RD (Risk Difference).

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird nur eine Studie (BOSTON) dargestellt. Es wird folglich keine Meta-Analyse berechnet.

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.

4.2.5.4.1 Zusätzliche Analysen zum Ansprechen (ORR, TRR, DOR)

Hinsichtlich des Ansprechens, sowie dessen Tiefe und Dauer wurden zusätzliche Analysen zu ORR, TTR und DOR durchgeführt.

Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten, die ein IRC-bestätigtes PR oder besser – gemessen anhand den Response-Kriterien der IMWG (Tabelle 4-4) – erreicht haben. Somit umfasst die ORR Patienten der Response-Kategorien PR, VGPR, CR und sCR. Erhoben wurde hierzu das beste Ansprechen jedes Patienten vor dem Eintreten einer PD oder der Einleitung einer neuen Myelom-Therapie. Zur Einordnung in die Response-Kategorien wurden die Veränderungen der Resultate aller erhobenen Myelom-spezifischen Untersuchungen auf die Baseline bezogen. Um die Response-Kategorie für den Endpunkt festzustellen, wurden zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen vorausgesetzt. Patienten, für die keine Myelom-spezifischen Untersuchungen nach C1D1 vorlagen, wurden als nicht ansprechend klassifiziert.

Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt ORR folgende Auswertungen nach Studienarm (SvD und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PR, VGPR, CR und sCR, n (%),
- OR [95 %-KI]; RD [95 %-KI]; RR [95 %-KI] und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (binäre Analyse mittels stratifiziertem CMH-Test für OR und RR; Strata: vorherige PI-Therapie (ja oder nein); Anzahl Myelom-Therapien (1 oder > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III oder R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet); unstratifizierte Analyse für RD),

Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis wurden außerdem für die Response-Kategorien sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, und NA ausgewertet.

Der Endpunkt TTR ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen nach IMWG-Kriterien (Tabelle 4-4) vor dem Auftreten einer IRC-bestätigten PD oder dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie. Hierbei ist ein Ansprechen definiert als PR oder ein Ansprechen einer höheren Kategorie (also PR, VGPR, CR und sCR; vgl. Tabelle 4-4). Patienten, die kein IRC-bestätigtes PR oder ein besseres Ansprechen erreicht haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Myelom-spezifischen Untersuchung oder vor dem Datenschnitt-Datum für die TTR-Analyse zensiert. Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt TTR folgende Auswertungen nach Studienarm (SvD und Vd, ITT-Population) vorgenommen:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Ansprechen \geq PR, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PR, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis VGPR, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis CR, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis sCR, n (%),
 - Anzahl und Anteil zensierter Patienten n (%),
- Mediane TTR in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Der Endpunkt DOR ist definiert als der Zeitraum vom ersten Zeitpunkt des Auftretens eines Ansprechens, das PR oder besser ist (d. h., PR, VGPR, CR und sCR, vgl. Tabelle 4-4) bis zu dem Zeitpunkt, an dem das IRC eine PD oder den Tod jeglicher Ursache festgestellt hat, je nach dem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Das Ansprechen wurde durch das unabhängige Prüfkomitee basierend auf den IMWG-Responsekriterien (Tabelle 4-4) untersucht. Patienten wurden für die DOR-Analyse entsprechend den Zensierungsregelungen der PFS-Analyse zensiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3.2.1). Basierend auf dem Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt DOR folgende Auswertungen nach Studienarm (SvD und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:

- Anzahl Patienten, die \geq PR erreicht hatten
- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache nachdem ein Ansprechen \geq PR erreicht war, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD nachdem ein Ansprechen \geq PR erreicht war, n (%),
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache nachdem ein Ansprechen \geq PR erreicht war, n (%),
- Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
- Mediane DOR in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
- KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

4.2.5.4.2 Sensitivitätsanalysen zu den Fragebögen EORTC-QLQ-CIPN20, EQ-5D-VAS und EORTC-QLQ-C30

Die Ereigniszeitanalysen der Fragebögen EORTC-QLQ-CIPN20, EQ-5D-VAS und EORTC-QLQ-C30 wurden zusätzlich mit Zensierung bei Tod durchgeführt.

Zum Fragebogen EORTC-QLQ-CIPN20 wurde zu der 20 Items umfassenden Vollversion eine reduzierte 16 Items umfassende Version des Fragebogens vorgeschlagen (hier kurz CIPN16 genannt) [24]. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Antworten des EORTC-QLQ-CIPN20 im vorliegenden Dossier in dieser reduzierten Version ausgewertet. In der 16-Item Version des Fragebogens wurden die vier Items #16, #17, #18 und #20 (die gesamte autonome Skala und ein Item zum Hörverlust) entfernt. Die verbliebenen Items wurden mit Hilfe einer Faktoranalyse in zwei Skalen für PN oberer beziehungsweise unterer Extremitäten eingruppiert. Der resultierende CIPN16 wies in einer weiteren Studie eine verbesserte interne Konsistenz (Cronbachs $\alpha > 0,8$) auf, was die verbesserte Validität dieser reduzierten Version bestätigt [32]. Im Ergebnis bildet der CIPN16 so eine verkürzte und klinisch relevantere Version des EORTC-QLQ-CIPN20. Der Wert einer Skala wurde nur berechnet, wenn mehr als die Hälfte der Items beantwortet waren. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde eine Auswertung der 16-Item Version des Fragebogens als Responderanalyse analog zur Vollversion des EORTC-QLQ-CIPN20 mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) durchgeführt.

Aus den Daten wurden folgende Fragen für die Skala obere Extremitäten zusammengefasst:

- “QLQ1-Tingling Fingers or Hands”,
- “QLQ1-Numbness in Fingers or Hands”,

- “QLQ1-Pain in Fingers or Hands”,
- “QLQ1-Cramps in Hands”,
- “QLQ1-Problem Holding a Pen”,
- “QLQ1-Difficulty with Small Objects”,
- “QLQ1-Difficulty Opening Jar or Bottle”.

Für die unteren Extremitäten wurden folgende Fragen zusammengefasst:

- “QLQ1-Tingling Toes or Feet”,
- “QLQ1-Numbness in Toes or Feet”,
- “QLQ1-Pain in Toes or Feet”,
- “QLQ1-Cramps in Feet”,
- “QLQ1-Problems Standing or Walking”,
- “QLQ1-Difficulty Hot or Cold Water”,
- “QLQ1-Difficulty Walking”,
- “QLQ1-Difficulty Climbing Stairs”,
- “QLQ1-Difficulty Using Car Pedals”.

Die Auswertungen wurden entsprechend den Vorgaben der Hauptanalyse durchgeführt (deskriptive Auswertung, kontinuierliche Auswertung, Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod; siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.3).

4.2.5.4.3 Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit

Für die UE (UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE und SUE) wurde den Vorgaben des G-BA entsprechend eine Sensitivitätsanalyse ohne erkrankungsbezogene UE durchgeführt. Die folgenden, in der Indikation des Multiplen Myeloms relevanten UE nach PT, die auf eine Progression hinweisen, wurden in dieser Analyse ausgeschlossen:

- Progression einer bösartigen Neubildung,
- Knochenmetastasen,
- Plasmazelleukämie,

- Plasmazellmyelom,
- Plasmazellmyelom Rezidiv,
- Plasmazellmyelom refraktär,
- Plasmazytom.

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.

Im statistischen Analyseplan der Studie BOSTON wurden folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte PFS, ORR und DOR präspezifiziert:

- Alter (< 65; ≥ 65),
- Geschlecht (männlich; weiblich),

- Abstammung (europäisch; nicht-europäisch),
- Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch; nicht spanisch oder lateinamerikanisch),
- Region (Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine),
- Vorangegangene PI-Therapie (ja; nein),
- Anzahl Myelom-Vortherapien (1; > 1),
- R-ISS Stadium zu Baseline (Stadium III; Stadium I oder II),
- ISS Stadium zu Baseline (Stadium III; Stadium I oder II),
- Einzelne Chromosomenveränderungen zur Baseline (del[17p]; t[4;14]; t[14;16]; 1q21 Amplifikation),
- Letzte PI-Vortherapie (Bortezomib; Carfilzomib; Ixazomib; andere).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen für folgende Subgruppen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Altersgruppe (< 65; ≥ 65),
- R-ISS Stadium zu Baseline (Stadium III; Stadium I oder II),
- ISS Stadium zu Baseline (Stadium III; Stadium I oder II),
- Region entsprechend SAP (Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine),
- Region entsprechend Versorgungskontext (EU/GB/NA: Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien, Großbritannien, USA, Kanada; RoW: Australien, Israel, Indien, Russland, Serbien, Ukraine),
- Abstammung (europäisch; nicht europäisch),
- Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch; nicht spanisch oder lateinamerikanisch),

- PI-Vortherapie (ja; nein),
- Anzahl Myelom-Vortherapien (1; > 1),
- Chromosomenveränderungen zur Baseline (ja; nein),
- Bortezomib-Vortherapie (ja; nein).

Diese Subgruppenanalysen sind präspezifiziert und bilden die möglichen Effektmodifikationen „Geschlecht“, „Alter“, „Krankheitsschwere bzw. -stadium“ sowie „Zentrums- und Länder-effekte“ in der vorliegenden Indikation adäquat ab. Für die Region wurde eine weitere Einteilung ergänzt, um Aussagen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen. Für die Chromosomenveränderungen wurde nur die Einteilung Ja/Nein gewählt, da pro Patient mehrere Veränderungen vorliegen können und somit keine adäquate Subgruppenauswertung für die einzelnen Subgruppen möglich wäre. Hinsichtlich der letzten Vortherapie sind auch mehrere pro Patient möglich. Bortezomib wurde ausgewählt, da dies für den Kontext des vorliegenden Dossiers die höchste Relevanz hat, weil es in beiden Studienarmen gegeben wird.

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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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). 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}

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, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.

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.*
- *Genauere 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.*

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-5: 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
BOSTON (KCP-330-023)	ja	nein ^a	abgeschlossen	First patient dosed: 07.06.2017 Zwischenanalyse/ Datenschnitt: 21.01.2019 Primäre Analyse/ Datenschnitt: 18.02.2020 Finale Wirksamkeitsanalyse/ Datenschnitt: 15.02.2021 Ergänzende OS-Analyse (auf Anfrage der EMA): 22.03.2022 Finale Sicherheitsanalyse/ Datenschnitt (Beendigung der Studie): 05.06.2022 Ereignisgesteuerter Studienablauf; Beendigung der Studie nach Erreichen des primären Endpunktes und der Zulassung der FDA (Dez. 2020) seit Februar 2021	Interventionsarm: SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason Vergleichsarm: Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
^a Die Karyopharm Therapeutics Inc. war der Sponsor der Studie BOSTON. Zulassungsinhaber für das Produkt Nexpovio [®] mit dem Wirkstoff Selinexor in der EU ist die Stemline Therapeutics B.V. EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); FDA: Food and Drug Administration; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers haben den Stand vom 22.07.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.

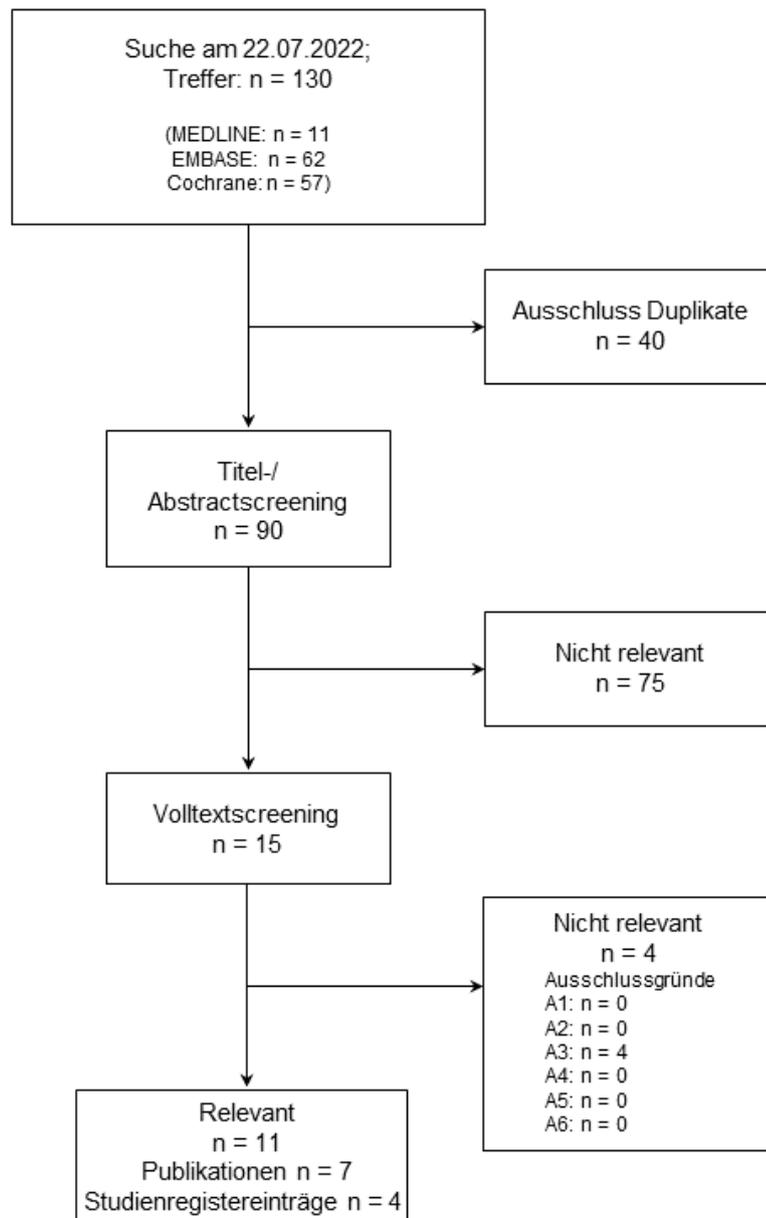


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche zur RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wurde am 22.07.2022 durchgeführt. Es wurden insgesamt 130 Treffer gefunden. Nach dem Ausschluss von Duplikaten und einem Titel- und Abstractscreening, basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 wurden 15 Treffer für das Volltextscreening identifiziert. Nach Durchsicht der Volltexte wurden 11 für das vorliegende Dossier relevante Treffer identifiziert. Es handelt sich bei den Treffern um vier Studienregistereinträge zur Studie BOSTON und sieben Publikationen in Wissenschaftsjournalen zu dieser klinischen Studie. Die Publikationen in den Wissenschaftsjournalen sind in der folgenden Tabelle mit einer kurzen Inhaltsangabe aufgelistet:

Suchtreffer	Titel und Inhalt
Grosicki et al. 2020 [43]	<p>“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.”</p> <p>Dies ist die Original-Publikation der Studie BOSTON, in der die Topline-Ergebnisse der Studie publiziert wurden.</p>
Auner et al. 2021 [44]	<p>“Effect of age and frailty on the efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma.”</p> <p>In dieser Publikation wurden die Effekte des Alters und des Gebrechlichkeitsstatus der Patienten in der Studie BOSTON auf die Wirksamkeit von SVd berichtet.</p>
Mateos et al. 2021 [45]	<p>“Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma.”</p> <p>In dieser Publikation wurde der Effekt der jeweiligen Myelom-Vortherapie der in die Studie BOSTON eingeschlossenen Patienten auf die Wirksamkeit von SVd berichtet.</p>
Richard et al. 2021 [46]	<p>“Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk.”</p> <p>In dieser Publikation wurde die Wirksamkeit von SVd in der Studie BOSTON aufgeschlüsselt nach zytogenetischem Risiko der Patienten berichtet.</p>
Delimpasi et al. 2022 [47]	<p>“Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal impairment: Subgroup analysis from the BOSTON study”</p> <p>Diese Publikation beschreibt eine Subgruppenanalyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Studienmedikationen in der Studie BOSTON aufgeschlüsselt nach Patienten nach einer Nierenfunktionsstörung</p>
Dolph et al 2021. [48]	<p>“Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma”</p> <p>Diese Publikation stellt eine Network-Metanalyse (NMA) zu Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dar. In dieser NMA wurden die Ergebnisse der Endpunkte der Studie BOSTON mit 47 RCTs verglichen und so die Wirksamkeit von SVd im Vergleich zu zahlreichen anderen Publikationen eingeordnet.</p>
Dolph et al. 2021 [49]	<p>“Cost Effectiveness of Triplet Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM) Based on Results from the Phase III BOSTON Trial”</p> <p>Diese Publikation stellt anhand der Ergebnisse der Studie BOSTON die Kosteneffizienz der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dar.</p>
<p>NMA: Network-Metanalyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</p>	

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 4-5) 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 4-7: 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)
BOSTON (KCP-330-023)	Clinicaltrials.gov: Registereintrag [50] EU Clinical Trials Register: Registereintrag [51] ICTRP-Suchportal der WHO: Registereinträge [52-54]	ja	ja	abgeschlossen
BENCH	Clinicaltrials.gov: Registereintrag [55]	nein	nein	laufend
<p>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. EU: Europäische Union; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 26.07.2022. Die relevante Studie BOSTON wurde in drei Studienregistern identifiziert. Die Studie BENCH wurde hingegen ausschließlich im Studienregister Clinicaltrials.gov gefunden.

Die Studie BENCH wurden nicht von Karyopharm Therapeutics Inc. gesponsort. Aus diesem Grund liegen Stepline keine weiteren Informationen zu dieser Studie vor. Publikationen zur Studie BENCH wurden nicht identifiziert. Daher wird diese Studie nicht für das vorliegende Dossier herangezogen.

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 4-5) 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 4-8: 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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Die Suche auf den Websites des G-BA ergab keine Ergebnisse zur Studie BOSTON oder anderen RCT mit dem Arzneimittel Selinexor. Die Suche erfolgte am 26.07.2022.

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 4-9: 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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BOSTON	ja	nein ^e	ja ^e	ja [56, 57]	ja [50-54]	ja [43-49]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Karyopharm Therapeutics Inc. War der Sponsor der Studie BOSTON. Zulassungsinhaber für das Produkt Nexpovio[®] mit dem Wirkstoff Selinexor in der EU ist die Stemline Therapeutics B.V.</p>						

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BOSTON	RCT, 2-armig, offen, multizentrisch, global, Phase 3	Erwachsene mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom mit 1 bis 3 Myelom-Vortherapien	SVd: n = 195 Vd: n = 207	First patient dosed: 07.06.2017 Zwischenanalyse/ Datenschnitt: 21.01.2019 Primäre Analyse/ Datenschnitt: 18.02.2020 Finale Wirksamkeitsanalyse/ Datenschnitt: 15.02.2021 Ergänzende OS-Analyse (auf Anfrage der EMA): 22.03.2022 Finale Sicherheitsanalyse/ Datenschnitt (Beendigung der Studie): 05.06.2022 Ereignisgesteuerter Studienablauf (Behandlung bis Progression, Tod oder Studienabbruch; Follow-Up bis 5 Jahre nach Behandlungsende); Beendigung der Studie nach Erreichen des primären Endpunktes und der Zulassung der FDA (Dez. 2020) seit Februar 2021	Durchführung in 123 (von 165 vorgesehenen) Prüfzentren in 21 Ländern, eingeteilt in 4 Regionen: Region 1 (Kanada, USA), Region 2 (Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien), Region 3 (Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen), Region 4 (Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine); Zeitraum der Studie: 06/2017 – 06/2022	Primär: <ul style="list-style-type: none"> • PFS Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> • ORR • Auftreten von \geq VGPR, \geq CR, \geq sCR und MRD-negativ bei CR/sCR • Auftreten von PN \geq Grad 2 • OS • DOR • TTNT • TTR • EORTC-QLQ-CIPN20 • Sicherheit und Tolerierbarkeit der Studienbehandlung Explorativ: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung • EORTC-QLQ-C30 • EQ-5D-5L • Response auf die SdX-Behandlung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>CR: Complete Response (vollständige Response); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension 5 Level; MRD: Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung); ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression - free Survival (Progressionsfreies Überleben); PN: Periphere Neuropathie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sCR (stringent Complete Response (Stringente vollständige Response); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SVdX: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Crossover nach Vd; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); TTR: Time To Response (Zeit bis zur Response); USA: United States of America; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SVd	Vd	Begleitbehandlungen
BOSTON	<p>Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (= SVd)</p> <p>Je 35-Tage-Zyklus (= 5-Wochen-Zyklus):</p> <p>Selinexor 100 mg oral (5 Tabletten á 20 mg) an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich)</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich in den ersten 4 Wochen des 5-Wochen-Zyklus)</p> <p>Dexamethason 20 mg oral an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30 je Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich)</p>	<p>Bortezomib in Kombination und Dexamethason (= Vd)</p> <p>Zyklus 1 bis 8: je 21-Tage-Zyklus (= 3-Wochen-Zyklus):</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 4, 8 und 11 je Zyklus</p> <p>Dexamethason 20 mg oral an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 je Zyklus</p> <p>Zyklus ≥ 9: je 35-Tage-Zyklus (= 5-Wochen-Zyklus):</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus</p> <p>Dexamethason 20 mg oral an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30 je Zyklus</p>	<p>Erlaubte Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3 Antagonisten • Standard-Anti-Herpes-Prophylaxe für Patienten mit Bortezomib-Behandlung • Unterstützende Maßnahmen entsprechend institutioneller Richtlinien und/oder den NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology • Medikamente zur Behandlung von Symptomen, UE und zwischenzeitlich auftretenden Krankheiten inkl. Blutprodukte • Geeignete Behandlung bei Fieber/systemischer Infektion • Medikamente zur Behandlung begleitender Erkrankungen (Diabetes, Hypertonie etc.) <p>Einschränkungen der Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Selinexor bei Grad 4-Infektion/Sepsis bis zur Stabilisierung • Unterbrechung der Studienbehandlung für ≥ 1 Tag vor und ≥ 1 Tag bei klinisch indizierter palliativer Bestrahlung von Nicht-Ziel-Läsionen • An Tagen der Selinexor-Dosierung maximale Dosis von Paracetamol oder Paracetamol-enthaltenden Produkten: 1 g/Tag • Während der Studie sind GSH-, S-Adenosylmethionin-, oder N-Acetylcystein-enthaltende Produkte nicht erlaubt • Für Bortezomib und Dexamethason entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen • Die gleichzeitige Behandlung mit jedweder zugelassenen oder experimentellen anderen Krebs-Behandlung war nicht erlaubt • Verwendung jeglicher Immunsuppressiva während der Studie nur nach Prüfung und Erlaubnis des Sponsors zulässig
<p>5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3; GSH: Glutathion; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>			

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

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Demographische Charakteristika (ITT-Population)			
Alter bei Randomisierung [Jahre]			
Median	66,0	67,0	67,0
Min – Max	40 – 87	38 – 90	38 – 90
Alterskategorie bei Randomisierung in Jahren [n (%)]			
18 – 50	15 (7,7)	11 (5,3)	26 (6,5)
51 – 64	71 (36,4)	64 (30,9)	135 (33,6)
65 – 74	75 (38,5)	85 (41,1)	160 (39,8)
≥ 75	34 (17,4)	47 (22,7)	81 (20,1)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	115 (59,0)	115 (55,6)	230 (57,2)
Weiblich	80 (41,0)	92 (44,4)	172 (42,8)
Abstammung [n (%)]			
Asiatisch	25 (12,8)	25 (12,1)	50 (12,4)
Afrikanisch	4 (2,1)	7 (3,4)	11 (2,7)
Europäisch	161 (82,6)	165 (79,7)	326 (81,1)
Andere	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Angabe fehlt	5 (2,6)	9 (4,3)	14 (3,5)
Ethnie [n (%)]			
Spanisch oder lateinamerikanisch	6 (3,1)	5 (2,4)	11 (2,7)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	171 (87,7)	188 (90,8)	359 (89,3)
Nicht angegeben	14 (7,2)	11 (5,3)	25 (6,2)
Unbekannt	4 (2,1)	2 (1,0)	6 (1,5)
Angabe fehlt	0	1 (0,5)	1 (0,2)

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Region entsprechend SAP [n (%)]			
Region 1 (Kanada, USA)	18 (9,2)	18 (8,7)	36 (9,0)
Region 2 (Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien)	61 (31,3)	66 (31,9)	127 (31,6)
Region 3 (Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen)	47 (24,1)	53 (25,6)	100 (24,9)
Region 4 (Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine)	69 (35,4)	70 (33,8)	139 (34,6)
Region entsprechend Versorgungskontext [n (%)]			
EU/GB/NA (Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien; Großbritannien; USA, Kanada)	117 (60,0)	138 (66,7)	255 (63,4)
RoW (Australien, Israel, Indien, Russland, Serbien, Ukraine)	78 (40,0)	69 (33,3)	147 (36,6)
Körperoberfläche, berechnet nach Dubois-Formel [m²]			
Median	1,85	1,82	1,83
Mittelwert (Standardabweichung)	1,85 (0,207)	1,82 (0,213)	1,83 (0,210)
Min – Max	1,4 – 2,4	1,3 – 2,4	1,3 – 2,4
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ECOG-Performance-Status zu Baseline [n (%)]			
0	69 (35,4)	77 (37,2)	146 (36,3)
1	106 (54,4)	114 (55,1)	220 (54,7)
2	20 (10,3)	16 (7,7)	36 (9,0)
Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung [Jahre]			
Median	3,81	3,59	3,70
Min – Max	0,4 – 23,0	0,4 – 22,0	0,4 – 23,0

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Kreatinin-Clearance zu Baseline (ml/min)			
Median	75,49	70,13	73,69
Mittelwert (Standardabweichung)	77,35 (29,062)	75,57 (31,645)	76,43 (30,395)
Min – Max	27,6 – 172,7	19,6 – 199,6	19,6 – 199,6
Kreatinin-Clearance zu Baseline (ml/min) [n (%)]			
< 30	3 (1,5)	10 (4,8)	13 (3,2)
30 – < 60	53 (27,2)	60 (29,0)	113 (28,1)
≥ 60	139 (71,3)	137 (66,2)	276 (68,7)
R-ISS-Stadium bei Screening [n (%)]			
I	56 (28,7)	52 (25,1)	108 (26,9)
II	117 (60,0)	125 (60,4)	242 (60,2)
III	12 (6,2)	16 (7,7)	28 (7,0)
Nicht verfügbar	10 (5,1)	14 (6,8)	24 (6,0)
ISS-Stadium bei Screening [n (%)]			
I	97 (49,7)	102 (49,3)	199 (49,5)
II	66 (33,8)	73 (35,3)	139 (34,6)
III	32 (16,4)	32 (15,5)	64 (15,9)
Anteil Plasmazellen zu Baseline [%]			
Patienten mit Wert, n	183	198	381
Median	21,0	21,4	21,0
Mittelwert (Standardabweichung)	29,4 (24,55)	29,4 (25,21)	29,4 (24,86)
Min – Max	0,0 – 96,6	0,0 – 95,0	0,0 – 96,6
Anteil Plasmazellen zu Baseline [n (%)]			
< 25	97 (49,7)	104 (50,2)	201 (50,0)
≥ 25 – < 50	47 (24,1)	51 (24,6)	98 (24,4)
≥ 50	39 (20,0)	43 (20,8)	82 (20,4)

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Lymphozyten zu Baseline [Zellen/μl]			
Patienten mit Wert, n	188	202	390
Median	1.600	1.460	1.515
Mittelwert (Standardabweichung)	1.694 (0,7844)	1.572 (0,7120)	1.631 (0,7493)
Min – Max	150 – 4.520	290 – 4.260	150 – 4.520
Neutrophile zu Baseline [Zellen/μl]			
Patienten mit Wert, n	189	202	391
Median	3.000	2.965	2.980
Mittelwert (Standardabweichung)	3.451 (1,9472)	3.209 (1,8188)	3.326 (1,8834)
Min – Max	700 – 13.800	990 – 17.370	700 – 17.370
Thrombozyten zu Baseline [Zellen/μl]			
Patienten mit Wert, n	195	207	402
Median	200.000	191.000	193.500
Mittelwert (Standardabweichung)	202.300 (77,31)	198.500 (74,17)	200.300 (75,64)
Min – Max	54.000 – 562.000	53.000 – 507.000	53.000 – 562.000
Hämoglobin zu Baseline [g/dl]			
Patienten mit Messwert, n	195	207	402
Median	11,8	11,6	11,7
Mittelwert (Standardabweichung)	11,7 (16,50)	11,6 (17,07)	11,7 (16,79)
Min – Max	7,7 – 16,4	7,6 – 16,4	7,64 – 16,4
Patienten mit Hochrisiko-Chromosomenveränderungen (Baseline oder initiale Diagnose) [n (%)]			
del (17p)/p53	21 (10,8)	16 (7,7)	37 (9,2)
t(14;16)	7 (3,6)	11 (5,3)	18 (4,5)
t(4;14)	22 (11,3)	28 (13,5)	50 (12,4)
1q21	80 (41,0)	71 (34,3)	151 (37,6)
del(17p)/p53 oder t(14;16) oder t(4;14) oder 1q21	97 (49,7)	95 (45,9)	192 (47,8)

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Patienten mit anderen Chromosomenveränderungen (Baseline oder initiale Diagnose) [n (%)]			
del(13)	16 (8,2)	17 (8,2)	33 (8,2)
t(6;14)	0	0	0
t(11;14)	17 (8,7)	12 (5,8)	29 (7,2)
t(14;20)	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,7)
Medizinische Vorgeschichte und aktuelle medizinische Situation (ITT-Population)			
Einzelne Komorbiditäten (PT) pro Patient			
Median	4,0	4,0	4,0
Mittelwert (Standardabweichung)	5,5 (5,17)	5,4 (4,29)	5,4 (4,74)
Min – Max	0 – 28	0 – 24	0 – 28
Komorbiditäten, Auswahl [n (%)]			
Patienten mit Komorbidität, n	184 (94,4)	199 (96,1)	383 (95,3)
Katarakt	117 (60,0)	129 (62,3)	246 (61,2)
Hypertonie	89 (45,6)	102 (49,3)	191 (47,5)
Periphere Neuropathie	24 (12,3)	32 (15,5)	56 (13,9)
Hypothyreose	22 (11,3)	11 (5,3)	33 (8,2)
Typ 2 Diabetes mellitus	20 (10,3)	16 (7,7)	36 (9,0)
Anzahl Myelom-Vortherapien			
Median	1,0	2,0	2,0
Mittelwert (Standardabweichung)	1,7 (0,74)	1,7 (0,79)	1,7 (0,77)
Min – Max	1 – 3	1 – 3	1 – 3
Anzahl Myelom-Vortherapien [n (%)]			
1	99 (50,8)	99 (47,8)	198 (49,3)
2	65 (33,3)	64 (30,9)	129 (32,1)
3	31 (15,9)	44 (21,3)	75 (18,7)
PI-Vortherapien [n (%)]			
Ja	148 (75,9)	159 (76,8)	307 (76,4)
Nein	47 (24,1)	48 (23,2)	95 (23,6)

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Anzahl einzelner bisher erhaltener Myelom-Wirkstoffe			
Median	5,0	5,0	5,0
Min – Max	1 – 9	1 – 9	1 – 9
Myelom-Vortherapien [n (%)]			
Bortezomib	134 (68,7)	145 (70,0)	279 (69,4)
Carfilzomib	20 (10,3)	21 (10,1)	41 (10,2)
Ixazomib	6 (3,1)	3 (1,4)	9 (2,2)
Daratumumab	11 (5,6)	6 (2,9)	17 (4,2)
Lenalidomid	77 (39,5)	77 (37,2)	154 (38,3)
Pomalidomid	11 (5,6)	7 (3,4)	18 (4,5)
Stammzelltransplantation	76 (39,0)	63 (30,4)	139 (34,6)
Myelom-Radiotherapie	30 (15,4)	41 (19,8)	71 (17,7)
Myelom-Operation	11 (5,6)	14 (6,8)	25 (6,2)
Zeit von der letzten Myelom-Vortherapie bis zur Randomisierung [Wochen]			
Patienten mit Wert, n	195	206	401
Median	48,4	41,7	46,6
Mittelwert (Standardabweichung)	86,5 (127,77)	71,2 (76,78)	78,6 (104,87)
Min – Max	1 – 1088	2 – 405	1 – 1088
Beste Response der letzten Myelom-Vortherapie [n (%)]			
sCR	4 (2,1)	5 (2,4)	9 (2,2)
CR	45 (23,1)	31 (15,0)	76 (18,9)
VGPR	59 (30,3)	64 (30,9)	123 (30,6)
PR	60 (30,8)	68 (32,9)	128 (31,8)
MR	1 (0,5)	3 (1,4)	4 (1,0)
SD	19 (9,7)	27 (13,0)	46 (11,4)
PD	6 (3,1)	6 (2,9)	12 (3,0)
Nicht auswertbar	1 (0,5)	3 (1,4)	4 (1,0)

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
Begleitbehandlungen (Safety-Population)			
Patienten mit Begleitbehandlung [n (%)]	195 (100,0)	202 (99,0)	397 (99,5)
Ausgewählte Begleitbehandlung nach generischer Klasse [n (%)]			
5-HT3-Antagonisten	172 (88,2)	74 (36,3)	246 (61,7)
Auswahl häufiger Begleitbehandlungen nach therapeutischer Klasse [n (%)]			
Antiemetika	174 (89,2)	77 (37,8)	251 (62,9)
Systemische antivirale Medikamente	153 (78,5)	156 (76,5)	309 (77,4)
Protonenpumpeninhibitoren	151 (77,4)	145 (71,1)	296 (74,2)
Systemische Antibiotika	144 (73,9)	150 (73,5)	294 (73,7)
Analgetika	117 (60,0)	116 (56,9)	233 (58,4)
Systemische Antimykotika	35 (18,0)	21 (10,3)	56 (14,0)
Begleitbehandlung während der Studienbehandlung [n (%)]			
Patienten mit Begleitbehandlung während der Studienbehandlung, M (%)	195 (100,0)	201 (98,5)	396 (99,3)
Glukokortikoide	24 (12,3)	30 (14,7)	54 (13,5)
Pregabalin	22 (11,3)	35 (17,2)	57 (14,3)
Dexamethason	11 (5,6)	6 (2,9)	17 (4,3)
Einzelne fortgeführte Begleitmedikationen pro Patient (Safety-Population)			
Median	3	3	3
Mittelwert (Standardabweichung)	4,31 (4,30)	4,01 (3,94)	4,16 (4,11)
Min – Max	0 – 29	0 – 24	0 – 29
Patienten mit fortgeführter Begleitmedikation [n (%)]	160 (82,1)	166 (81,4)	326 (81,7)
Häufigste fortgeführte Begleitmedikation (> 10 % pro Behandlungsarm) [n (%)]			
Acetylsalicylsäure	37 (19,0)	36 (17,7)	73 (18,3)
Zoledronsäure inkl. Zoledronsäure Monohydrat	29 (14,9)	23 (11,3)	52 (12,9)
Omeprazol	28 (14,4)	19 (9,3)	47 (11,8)
Allopurinol	20 (10,3)	18 (8,8)	38 (9,5)
Aciclovir	18 (9,2)	23 (11,3)	41 (10,3)

Studie BOSTON				
Gruppen		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)		195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)		195	204	399
Colecalciferol		10 (5,1)	22 (10,8)	32 (8,0)
Patienten mit Selinexor-Dosisänderung (Safety-Population) [n (%)]				
Patienten mit Selinexor-Dosiserhöhung > 100 mg		10 (5,1)	–	10 (2,5)
Patienten mit Selinexor-Dosisreduktion		128 (65,6)	–	128 (32,1)
Behandlungsdauer und Gesamtbeobachtungsdauer				
Behandlungsdauer (Safety-Population) [Monate]				
finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021	Mittelwert (Standardabweichung)	10,90 (10,09)	10,09 (9,01)	10,49 (9,55)
	Median	6,77	7,20	6,97
	Min – Max	0,26 – 39,20	0,16 – 39,66	0,16 – 39,66
finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022	Mittelwert (Standardabweichung)	11,49 (11,47)	10,47 (9,99)	10,97 (10,74)
	Median	6,77	7,20	6,97
	Min – Max	0,26 – 47,67	0,16 – 45,90	0,16 – 47,67
Gesamtbeobachtungsdauer/Studiendauer (Behandlungsdauer inkl. Nachbeobachtungsdauer; ITT-Population;) [Monate]				
finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021	Mittelwert (Standardabweichung)	19,40 (11,52)	19,10 (11,29)	19,24 (11,39)
	Median	21,65	19,25	20,45
	Min – Max	0,82 – 43,96	0,07 – 39,72	0,07 – 43,96
finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022	Mittelwert (Standardabweichung)	21,65 (13,93)	21,44 (13,91)	21,54 (13,91)
	Median	22,21	19,25	20,45
	Min – Max	0,82 – 48,10	0,07 – 47,64	0,07 – 48,10

Studie BOSTON				
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt	
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402	
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399	
Patientendisposition (Safety-Population)				
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021	Behandlungsende, Begründung [n (%)]			
	Gesamt	174 (89,2)	188 (92,2)	362 (90,7)
	PD	76 (39,0)	118 (57,8)	194 (48,6)
	davon zu SVdX (Crossover)	–	64 (31,4)	64 (16,0)
	davon zu SdX (Crossover)	–	13 (6,4)	13 (3,3)
	Abbruch durch Patienten	37 (19,0)	21 (10,3)	58 (14,5)
	UE/Toxizität	33 (16,9)	26 (12,7)	59 (14,8)
	Tod	14 (7,2)	14 (6,9)	28 (7,0)
	Lost-To-Follow-Up	3 (1,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
	Noncompliance/Protokollabweichung	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,8)
	Ärztliche Entscheidung	10 (5,1)	5 (2,5)	15 (3,8)
	Andere	0	0	0
	Studienende, Begründung [n (%)]			
	Gesamt	122 (62,6)	126 (61,8)	248 (62,2)
	PD	0	0	0
	Abbruch durch Patienten	39 (20,0)	39 (19,1)	78 (19,5)
	UE/Toxizität	0	0	0
	Tod	68 (34,9)	79 (38,7)	147 (36,8)
	Lost-To-Follow-Up	12 (6,2)	7 (3,4)	19 (4,8)
	Noncompliance/Protokollabweichung	0	0	0
	Ärztliche Entscheidung	1 (0,5)	0	1 (0,3)
	Andere	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
	Status			
	In der Studie	73 (37,4)	78 (38,2)	151 (37,8)
	In Behandlung	21 (10,8)	16 (7,8)	37 (9,3)
	Im Crossover	–	4 (2,0)	4 (1,0)
	In der Nachbeobachtung	52 (26,7)	58 (28,4)	110 (27,6)

Studie BOSTON				
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt	
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402	
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022	Behandlungsende, Begründung [n (%)]			
	Gesamt	195 (100,0)	204 (100,0)	399 (100,0)
	PD	83 (42,6)	123 (60,3)	206 (51,6)
	davon zu SVdX (Crossover)	–	66 (32,4)	66 (16,4)
	davon zu SdX (Crossover)	–	14 (6,9)	14 (3,5)
	Abbruch durch Patienten	37 (19,0)	22 (10,8)	59 (14,8)
	UE/Toxizität	34 (17,4)	26 (12,7)	60 (15,0)
	Tod	15 (7,7)	14 (6,9)	29 (7,3)
	Lost-To-Follow-Up	3 (1,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
	Noncompliance/Protokollabweichung	2 (1,0)	3 (1,5)	5 (1,3)
	Ärztliche Entscheidung	10 (5,1)	6 (2,9)	16 (4,0)
	Beendigung der Studie durch Sponsor	8 (4,1)	7 (3,4)	15 (3,8)
	Andere	3 (1,5)	1 (0,5)	4 (1,0)
	Studienende, Begründung [n (%)]			
	Gesamt	195 (100,0)	204 (100,0)	399 (100,0)
	PD	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
	Abbruch durch Patienten	39 (20,0)	41 (20,1)	80 (20,1)
	UE/Toxizität	1 (0,5)	0	1 (0,3)
	Tod	74 (37,9)	82 (40,2)	156 (39,1)
	Lost-To-Follow-Up	13 (6,7)	8 (3,9)	21 (5,3)
	Noncompliance/Protokollabweichung	1 (0,5)	0	1 (0,3)
	Ärztliche Entscheidung	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
	Beendigung der Studie durch Sponsor	59 (30,3)	67 (32,8)	126 (31,6)
	Andere	5 (2,6)	4 (2,0)	9 (2,3)
	Status			
	In der Studie	0	0	0
	In Behandlung	0	0	0
	Im Crossover	–	0	0

Studie BOSTON			
Gruppen	SVd-Studienarm	Vd-Studienarm	Gesamt
Patientenzahl (ITT-Population)	195	207	402
Patientenzahl (Safety-Population)	195	204	399
In der Nachbeobachtung	0	0	0

Angaben entsprechend Datenschnitt 05.06.2022, sofern nicht anders angegeben
 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3; CR: Complete Response (vollständige Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; Max: Maximum; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min: Minimum; MR: Minimal Remission (Minimale Remission); N: Gesamtzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Wert; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PI: Proteasominhibitor; PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System; RoW: Rest of World (Rest der Welt); SAP; Statistischer Analyseplan; sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SdX: Selinexor in Kombination mit Dexamethason als Crossover nach Vd; SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SVdX: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Crossover nach Vd; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)

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 BOSTON

Bei der Studie BOSTON (KCP-330-023) handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische, globale Phase-3-Studie. Die Studie wurde an 123 (von 165 vorgesehenen) Prüfzentren in 21 Ländern durchgeführt. Die Länder wurden in 4 Regionen gruppiert: Region 1 (Kanada, USA), Region 2 (Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien), Region 3 (Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen) und Region 4 (Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine).

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der SVd-Behandlung (Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, 1 × wöchentlich) gegenüber der Vd-Behandlung (Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, 2 × wöchentlich) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom mit 1 bis 3 Myelom-Vortherapien zu ermitteln.

Behandlung

Im SVd-Studienarm erfolgte die Behandlung je 35-Tage-Zyklus (= 5-Wochen-Zyklus) mit

- Selinexor: 100 mg orale Dosierung (5 Tabletten á 20 mg) an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich)
- Bortezomib: 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich in den ersten 4 Wochen des 5-Wochen-Zyklus)
- Dexamethason: 20 mg oral an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30 je Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich)

Im Vd-Studienarm erfolgte die Behandlung von Zyklus 1 bis 8 in 21-Tage-Zyklen (= 3-Wochen-Zyklen) mit:

- Bortezomib: 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 4, 8 und 11 je Zyklus und (2 × wöchentlich in den ersten 2 Wochen des 3-Wochen-Zyklus)
- Dexamethason: 20 mg oral an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 je Zyklus (2 × wöchentlich)

und ab dem 9. Zyklus in 35-Tage-Zyklen (= 5-Wochen-Zyklen) mit:

- Bortezomib: 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus (1 × wöchentlich in den ersten 4 Wochen des 5-Wochen-Zyklus) und
- Dexamethason: 20 mg oral an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30 je Zyklus (2 × wöchentlich).

Nach einer IRC-PD-Bestätigung war für die Patienten im Vd-Studienarm ein Crossover zu einer Behandlung mit Selinexor möglich. Patienten, die die Bortezomib-Behandlung vertragen haben, konnten mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason weiterbehandelt werden (SVdX-Studienarm: Patienten beginnen bei Zyklus 1 der SVd-Studienbehandlung). Patienten, die deutliche Bortezomib-Nebenwirkungen hatten, konnten mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason (aber ohne Bortezomib) weiterbehandelt werden (SdX-Studienarm: Selinexor 1 × wöchentlich 100 mg oral in Kombination mit Dexamethason 2 × wöchentlich 20 mg oral).

Eine Selinexor-Dosissteigerung auf 60 mg, 2 × wöchentlich im 5-Wochen-Zyklus, war möglich bei Patienten, die mit Selinexor behandelt wurden (d. h. SVd, SVdX, SdX) und folgende 3 Kriterien erfüllten:

- in den ersten zwei Zyklen wurde nicht wenigstens eine PR erreicht,
- Selinexor wurde in der bisherigen Dosierung (100 mg 1 × wöchentlich) gut vertragen
- während der Zeit der Dosissteigerung traten keine Selinexor-assoziierten UE > Grad 2 auf.

Dies betrifft ca. 5 % der Patienten. Bortezomib- und Dexamethason-Dosiserhöhungen waren ebenfalls möglich. Weitere Dosisanpassungen zur besseren Verträglichkeit der Studienmedikation waren entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll möglich [58]. Diese entsprechen auch den Angaben in der Fachinformation [10]. Bei ca. 66 % der Patienten wurde eine Selinexor-Dosisreduktion vorgenommen.

Studiendauer und Datenschnitte

Die Dauer der BOSTON-Studie und die Auswertungszeitpunkte waren ereignisgesteuert. Die Studienbehandlung wurde bis zur IRC-PD-Bestätigung, der Entscheidung des Prüfers oder eines Patienten, die Studienbehandlung zu beenden, Schwangerschaft, Auftreten unakzeptabler UE oder Toxizität, die nicht durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden konnten, Rücknahme der Einverständniserklärung, Tod oder der Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden, fortgeführt. Da der primäre Endpunkt erreicht wurde und die FDA-Zulassung erlangt wurde, beschloss Karyopharm Therapeutics Inc. Im Dezember 2020 die Studie zu beenden. Die Studienzentren wurden daraufhin ab Februar 2021 geschlossen.

Von den 457 gescreenten Patienten wurden 402 Patienten in die Studie eingeschlossen. 399 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung. 195 Patienten wurden zum SVd-Studienarm randomisiert und 207 Patienten zum Vd-Studienarm, wovon 204 Patienten die Studienbehandlung erhielten. Zum Datenschnitt 15.02.2021 waren noch 151 Patienten in der Studie (SVd: 73, Vd: 78), davon 37 in Behandlung (SVd: 21, Vd: 16), 4 im Crossover und 110 in der Nachbeobachtung (SVd: 52, Vd: 58). Das Ende der Behandlung war in beiden Studienarmen primär durch ein PD bedingt, das Studienende durch das Versterben der Patienten.

Zum Datenschnitt 05.06.2022 hatten alle Patienten die Studie beendet. Weiterhin war PD die Hauptursache für das Ende der Behandlung und das Versterben der Patienten die Hauptursache für das Studienende. Zweithäufigster Grund für das Studienende der Patienten war die Beendigung der Studie durch Entscheidung des Sponsors.

Die Gesamtbeobachtungsdauer (Behandlungsdauer inkl. Nachbeobachtungsdauer) betrug für den Datenschnitt 15.02.2021 durchschnittlich ca. 19 Monate (SVd: 19,4 Monate; Vd: 19,1 Monate), die Behandlungsdauer betrug ca. 10 Monate (SVd: 10,9; Vd: 10,1). Die Gesamtbeobachtungsdauer für den Datenschnitt 05.06.2022 betrug durchschnittlich ca. 22 Monate (SVd: 21,7; Vd: 21,4), die Behandlungsdauer betrug ca. 11 Monate (SVd: 11,5; Vd: 10,5).

Der erste Patient erhielt am 07.06.2017 seine Studienmedikation. Eine erste Zwischenanalyse zur Stichproben-Readjustierung war nach Erreichen von ~ 30 % der PFS-Ereignisse (81 PFS-Ereignisse) geplant. Sie erfolgte dann nach 113 Ereignissen (Datenschnitt vom 21.01.2019). Nach Auswertung der Ergebnisse konnte die Studie ohne Änderungen hinsichtlich des Sicherheits-Monitorings und ohne Stichproben-Adjustierung fortgeführt werden.

Eine zweite Zwischenanalyse zur Schlussfolgerung der Wirksamkeit oder eines ggf. nötigen vorzeitigen Studienabbruches (Prüfung auf Futility oder Überlegenheit) war nach Erreichen von ~ 75 % der PFS-Ereignisse (ca. 201 PFS-Ereignisse; ca. 22 Monate nach Studienbeginn) geplant, die primäre PFS-Analyse ~ 33 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten (nach 267 PFS-Ereignissen). Aufgrund von Bedenken des Sponsors, dass die Studie nicht bzw. erst wesentlich später die Anzahl der geplanten PFS-Ereignisse für die primäre PFS-Analyse erreichen würde, wurde die zweite Zwischenanalyse (Datenschnitt 18.02.2020) als primäre Wirksamkeits-Analyse verwendet. Die Prüfung der Daten durch das DSMB (Data Safety and Monitoring Board, unabhängiges Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Patienten) ergab keine neuen Sicherheitssignale. Des Weiteren wurde festgestellt, dass der primäre PFS-Endpunkt bei einseitigem α von 0,025 erreicht und die Wirksamkeits-Stop-Grenze überschritten wurde. Die Studie lief entsprechend ohne Änderungen hinsichtlich der noch in der Studie befindlichen Patienten weiter. Der nachfolgende Datenschnitt vom 15.02.2021 wurde durch Karyopharm als finaler Datenschnitt für die Wirksamkeitsendpunkte deklariert. Da der primäre Endpunkt erreicht wurde und die FDA-Zulassung im Dezember 2020 erfolgte, wurde die Studie beendet. Seit Februar 2021 wurde damit begonnen, die Studienzentren zu schließen. Die Patienten erhielten die Option, an einem weiterführenden Programm teilzunehmen, in dem die weitere kostenlose Versorgung mit Selinexor gewährleistet wird (Karyopharm Expanded Access Program (KEAP) for selinexor).

Im März 2022 forderte die EMA im 3rd RSI im Zuge der Zulassung von Selinexor für die im vorliegenden Dossier beschriebene Indikation (Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben) eine zusätzliche OS-Analyse an [59]. Dazu wurde der Datenschnitt 22.03.2022 erstellt, der sich ausschließlich auf OS-Daten bezieht.

Im vorliegenden Dossier werden der finale Datenschnitt vom 15.02.2021 für die Wirksamkeitsendpunkte und der finale Datenschnitt vom 05.06.2022 für die Sicherheitsendpunkte dargestellt. Auf die Darstellung älterer Datenschnitte wird verzichtet, da durch diese kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber den finalen Datenschnitten zu erwarten ist. Die OS-Auswertung für den Datenschnitt vom 22.03.2022 wird von Karyopharm und Stemline aufgrund der Schließung von Studienzentren vor diesem Datum als verzerrt und nicht aussagefähig angesehen. Durch diese Schließungen, während Patienten noch in Behandlung oder Beobachtung waren, wird der Endpunkt OS verzerrt. Zur Wahrung der Vollständigkeit werden die Ergebnisse als ergänzende Analyse dargestellt.

Patientencharakteristika und Randomisierung

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom mit 1 bis 3 Myelom-Vortherapien. Die Patienten wurden hinsichtlich PI-Vortherapie (ja; nein), der Anzahl von Myelom-Vortherapien (1; ≥ 1), dem R-ISS-Status bei Studieneinschluss (Status III; Status I oder II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), sowie der Region (Region 1; 2; 3; 4) stratifiziert randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn nach Ländern. Da dieses präspezifizierte Vorgehen nicht praktikabel war – es ergeben sich zu viele Strata mit vielen leeren Feldern – wurde die Randomisierung ab 22.12.2017 zu Region geändert.

Knapp 60 % der Patienten der ITT-Population waren älter als 65 Jahre (SVd: 55,9 %, Vd: 63,8 %, gesamt: 59,9 %), die jüngsten Patienten waren 40 (SVd) bzw. 38 Jahre (Vd) alt und die ältesten Patienten 87 (SVd) bzw. 90 Jahre (Vd) alt. Es wurden etwas mehr männliche (SVd: 59 %, Vd: 55,6 %, gesamt: 57,2 %) als weibliche Patienten (SVd: 41 %, Vd: 44,4 %, gesamt: 42,8 %) in die Studie eingeschlossen. Dies spiegelt die Krankheitsverteilung in der Bevölkerung wider [60].

Die wesentlichen Erkrankungscharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen balanciert:

- ECOG-Performance-Status 0 – 1: SVd: 89,8 %, Vd: 92,3 %
- mediane Zeit von der Diagnose: SVd: 3,8 Jahre, Vd: 3,6 Jahre
- R-ISS-Status I oder II: SVd: 88,7 %, Vd: 85,5 %
- Hochrisiko-Chromosomenanomalien (del(17p)/p53; t(14;16); t(4;14); 1q21): SVd: 49,7 %, Vd: 45,9 %

Zu bemerken ist, dass 56 Patienten im SVd-Studienarm (28,7 %) und 70 Patienten im Vd-Studienarm (33,8 %) moderate bis schwere Nierendysfunktionen mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min zur Baseline hatten. Dies ist ein typisches Symptom des Multiplen Myeloms.

Wie erwartet, hatten die meisten Patienten zu Baseline mehrere Komorbiditäten (383 Patienten, 95,3 %; die mediane Anzahl von Komorbiditäten pro Patient war für beide Studienarme 4). Die häufigsten berichteten Komorbiditäten, von denen ≥ 10 % der Patienten in der ITT-Population betroffen waren, waren Katarakt (SVd: 60,0 %; Vd: 62,3 %), Hypertonie (SVd: 45,6 %; Vd: 49,3 %), PN (SVd: 12,3 %; Vd: 15,5 %), Hypothyreose (SVd: 11,3 %; Vd: 5,3 %) und Typ-2-Diabetes (SVd: 10,3 %; Vd: 7,7 %).

Alle Patienten in der ITT-Population hatten Myelom-Vortherapien entsprechend der Einschlusskriterien. Ca. 50 % der Patienten in jedem Studienarm waren mit einer Myelom-Therapie vorbehandelt (SVd: 50,8 %, Vd: 47,8 %, gesamt: 49,3 %), ca. ein Drittel mit zwei Myelom-Therapien (SVd: 33,3 %, Vd: 30,9 %, gesamt: 32,1 %) und die übrigen Patienten mit drei Myelom-Therapien (SVd: 15,9 %, Vd: 21,3 %, gesamt: 18,7 %).

148 Patienten im SVd-Studienarm (75,9 %) und 159 Patienten im Vd-Studienarm (76,8 %) hatten eine PI-Vortherapie. Die Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen wurde bisher mit Bortezomib (SVd: 68,7 %, Vd: 70,0 %) behandelt. 77 Patienten (39,5 %) im SVd-Studienarm und 77 Patienten (37,2 %) im Vd-Studienarm haben Lenalidomid als vorangegangene Behandlung erhalten. Im SVd-Studienarm haben jeweils 11 Patienten (5,6 %) Pomalidomid und Daratumumab als vorangegangene Behandlung erhalten, im Vd-Studienarm 7 Patienten (3,4 %) bzw. 6 Patienten (2,9 %). Dies liegt in der gleichen Größenordnung. Ca. ein Drittel der Patienten (SVd: 39,0 %, Vd: 30,4 %) hatten eine vorangegangene Stammzelltransplantation. Vergleichbare Anteile von Patienten in beiden Armen hatten eine vorherige Myelom-Radiotherapie (SVd: 15,4 %, Vd: 19,8 %) oder eine Myelom-Operation (SVd: 5,6 %; Vd: 6,8 %) erhalten.

Die mediane Zeit zwischen der letzten Myelom-Vortherapie und dem Einschluss in die BOSTON-Studie lag bei 48,4 Wochen für den SVd-Studienarm und bei 41,7 Wochen für den Vd-Studienarm. Bei 25,2 % der Patienten im SVd-Studienarm bzw. 17,4 % der Patienten im Vd-Studienarm wurde bei der letzten Myelom-Vortherapie als beste Response eine CR oder sCR dokumentiert.

Die meisten Patienten in der Safety-Population (397 Patienten, 99,5 %) erhielten mindestens eine Begleitbehandlung. Die mediane Anzahl einzelner fortgeführter Begleitmedikationen pro Patient lag bei 3, die Spanne reichte von 0 bis 29. Die häufigsten berichteten fortgeführten Begleitmedikationen (> 10 % der Patienten in einem Studienarm) waren Acetylsalicylsäure (SVd: 19,0 %; Vd: 17,7 %), Zoledronsäure inkl. Zoledronsäure Monohydrat (SVd: 14,9 %; Vd: 11,3 %), Omeprazol (SVd: 14,4 %; Vd: 9,3 %), Allopurinol (SVd: 10,3 %; Vd: 8,8 %), Acyclovir (SVd: 9,2 %; Vd: 11,3 %) und Colecalciferol (SVd: 5,1 %; Vd: 10,8 %). Entsprechend der Empfehlung im Studienprotokoll erhielten die meisten Patienten 5-HT3-Antagonisten (SVd: 172 Patienten, 88,2 %; Vd: 74 Patienten, 36,3 %; gesamt: 246 Patienten, 61,7 %). Insgesamt erhielt ein höherer Anteil an Patienten im SVd-Studienarm (89,2 %) als im Vd-Studienarm (37,8 %) Medikamente gegen Übelkeit. Vergleichbare Anteile von Patienten in beiden Studienarmen erhielten antivirale Medikamente (SVd: 78,5 %; Vd: 76,5 %), Protonenpumpeninhibitoren (SVd: 77,4 %; Vd: 71,1 %), Antibiotika (SVd: 73,9 %; Vd: 73,5 %) und Analgetika (SVd: 60,0 %, Vd: 56,9 %). Zu beachten ist die Gabe von Pregabalin zur Behandlung von PN. Im Vd-Studienarm erhielten 17,2 % der Patienten Pregabalin, während es im SVd-Studienarm nur 11,3 % der Patienten erhielten. Der Grund dafür ist das erhöhte Auftreten von PN im Vd-Studienarm im Vergleich zum SVd-Studienarm. Die Verwendung von Glukokortikoiden war im Vd-Studienarm etwas höher (14,7 %) als im SVd-Studienarm (12,3 %); dies schließt die zunehmende Gabe von Dexamethason zur Behandlung von Übelkeit zusätzlich zur Studienbehandlung ein (SVd: 5,6 %; Vd: 2,9 %). Im SVd-Studienarm wurden etwas mehr Patienten (35 Patienten, 18,0 %) mit Antimykotika behandelt als im Vd-Studienarm (21 Patienten, 10,3 %), dies diente aber vorwiegend der Prophylaxe.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie wurde u. a. in Deutschland (8 Patienten) und anderen westlichen Industrienationen durchgeführt (EU: Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien; Großbritannien; USA; Kanada). Dabei wurden 255 Patienten (63,4 %) in Ländern behandelt, die eine mit Deutschland am ehesten vergleichbare Versorgung der Patienten ermöglichen (siehe die Subgruppe zur Region entsprechend Versorgungskontext mit Patienten aus EU/GB/NA in Tabelle 4-104). Die Patientenpopulation war vorwiegend europäischer Abstammung (81,1 %). Des Weiteren decken die berichteten Myelom-Vortherapien und die erlaubten Begleitmedikationen das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Insofern ist eine Übertragbarkeit auf die deutsche Bevölkerung anzunehmen.

Einschränkend auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext müssen allerdings die Effektmodifikationen in verschiedenen Endpunkten, insbesondere im Gesamtüberleben, durch den Versorgungskontext angesehen werden (siehe Tabelle 4-105). Daraus ist ersichtlich, dass der Versorgungskontext eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Selinexor spielt. Exemplarisch zeigt sich dies auch an 4 Todesfällen durch UE im SVd-Studienarm, die innerhalb kurzer Zeit in Indien auftraten (siehe Seite 141 im Studienbericht der BOSTON [56]). Aufgrund der auffällig erhöhten Todesfälle in Indien wurden daraufhin auch die Studienzentren vom Sponsor nachgeschult.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BOSTON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie BOSTON wurde die stratifizierte Randomisierung durch ein Sprachdialogsystem (Interactive Response Technology System) durchgeführt. Stratifizierungsfaktoren waren PI-Vortherapie (ja; nein), Anzahl Myelom-Vortherapien (1; > 1), R-ISS-Stadium (R-ISS-Stadium III; R-ISS-Stadium I oder II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet) und Region (1; 2; 3; 4). Die Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn nach Ländern. Da dieses präspezifizierte Vorgehen nicht praktikabel war – es ergeben sich zu viele Strata mit vielen leeren Feldern – wurde die Randomisierung ab 22.12.2017 zu Region geändert. Es ist aber nicht zu erwarten, dass diese Änderung zu einem hohen Verzerrungspotential führt.

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, da es Teil der Fragestellung war, die reduzierte Behandlungsbelastung durch Bortezomib im SVd-Studienarm zu beurteilen. Die Kombination von oral anzuwendendem Selinexor mit Bortezomib subkutan umfasst mit einer einmal wöchentlichen Dosierung von Bortezomib ein innovatives Dosierungsschema. Diese im Vergleich zu anderen Bortezomib-haltigen Schemata reduzierte Dosierung führt zu einem reduzierten Therapieaufwand mit bis zu 37 % weniger Arzt-/Klinikbesuchen und zu einer Verringerung der Nebenwirkung einer PN und den damit einhergehenden Therapieanpassungen von Bortezomib [43]. Eine Verblindung hätte somit auch eine unnötige Belastung der Patienten im SVd-Studienarm durch zusätzliche Klinikbesuche und subkutane Injektionen (inkl. Daraus resultierender potentieller Nebenwirkungen wie lokaler Hämatome, Infektionen etc.) bedeutet. Eine potentielle Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird für jeden Endpunkt separat dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind.

Der Patientenfluss ist im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Ein sonstiger Aspekt hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sind die unterschiedlichen Behandlungszyklen der beiden Studienarme. Die Behandlung im SVd-Studienarm erfolgt in 5-Wochen-Zyklen, die Behandlung im Vd-Studienarm bis Zyklus 8 im 3-Wochen-Zyklus, danach im 5-Wochen-Zyklus. Da die Studienvisiten und somit auch die Erfassung der Endpunkte (Myelom-Untersuchung) für beide Behandlungsarme ab C1D1 alle 3 Wochen bis Tag 1 Woche 37 (= 12 × nach C1D1), danach alle 5 Wochen, durchgeführt wurden, ist hierdurch keine Verzerrung zu erwarten. Die Erhebung der Fragebögen (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-CIPN20 und EQ-5D-5L) erfolgte jeweils an Tag 1 jedes Zyklus, d. h. unterschiedlich in den Studienarmen. Hieraus ergibt sich ein Verzerrungspotential auf Endpunktebene (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.2.3, 4.3.1.3.1.2.4, 4.3.1.3.1.2.5 und 4.3.1.3.1.3.1), jedoch nicht auf Studienebene.

Die Studie BOSTON hat folglich ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	TTNT	EORTC-QLQ-CIPN20	EQ-5D-VAS	EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)	EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)	UE
BOSTON	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PN: Periphere Neuropathie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); QLQ-CIPN20: Fragebogen Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität**4.3.1.3.1.1.1 OS (Overall Survival, Gesamtüberleben)**

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Zur Bestimmung des OS wurden alle Todesfälle jeglicher Ursache im Zeitraum ab der Randomisierung erfasst. Patienten, die nicht während der Gesamtbeobachtungsdauer verstorben sind, wurden für die Analyse zensiert. Die Zensierung dieser Patienten erfolgte vor oder an dem Datum des Datenschnitts entweder zum Zeitpunkt des Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt OS folgende Auswertungen nach Studienarm (SvD und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%), • Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), • Mediane Zeit bis Ereignis Tod jeglicher Ursache in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), • HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), • KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. <p>Als ergänzende Analyse wurden die genannten Auswertungen auch für die OS-Daten vom 22.03.2022, die von der EMA angefordert wurden, ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde die Auswirkung einer Selinexor-Dosisreduktion auf das OS ausgewertet. Dazu wurden Patienten mit Selinexor-Dosisreduktion mit denen ohne Dosisreduktion und mit den Patienten im Vd-Studienarm verglichen.</p> <p>Des Weiteren wurde zur Adjustierung des Crossovers eine Analyse mittels RPSFT-Modell durchgeführt. Die Stratifizierungsvariablen wurden entsprechend der oben genannten Analyse gewählt und die Re-Zensierung fand zum Datenschnitt statt.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl Ereignisse; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PI: Proteasominhibitor; R-ISS: Revised International Staging System; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SvD: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim OS handelt es sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, bei dem die Anzahl der Todesfälle pro Studienarm ausgewertet wird. Da die Feststellung eines Todesfalls unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse des Endpunktes OS wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für das OS für den finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Die OS-Auswertung für den Datenschnitt vom 22.03.2022 wird von Karyopharm und Stemline aufgrund der Schließung von Studienzentren vor diesem Datum als verzerrt und nicht aussagefähig angesehen. Durch diese Schließungen, während Patienten noch in Behandlung oder Beobachtung waren, wird der Endpunkt OS verzerrt. Zur Wahrung der Vollständigkeit werden die Ergebnisse als ergänzende Analyse dargestellt.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OS Ereignis: Tod jeglicher Ursache	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit Ereignis, n (%)	68 (34,9)	80 (38,7)
Zensierte Patienten, n (%)	127 (65,1)	127 (61,4)
Zensierungsgrund: Database Cut, n (%)	73 (37,4)	78 (37,7)
Zensierungsgrund: Studienabbruch, n (%)	42 (21,5)	42 (20,3)
Zensierungsgrund: Lost-To-Follow-Up, n (%)	12 (6,2)	7 (3,4)
Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	36,67 [30,19; NA]	32,76 [27,83; NA]
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,88 [0,63; 1,22]; 0,4305	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten im Studienarm; n: Anzahl Ereignisse; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-18: Ergebnisse für OS (ergänzende Analyse 22.03.2022) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OS Ereignis: Tod jeglicher Ursache	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit Ereignis, n (%)	74 (38,0)	83 (40,1)
Zensierte Patienten, n (%)	121 (62,1)	124 (60,0)
Zensierungsgrund: Database Cut, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Zensierungsgrund: Studienabbruch, n (%)	107 (54,9)	115 (55,6)
Zensierungsgrund: Lost-To-Follow-Up, n (%)	12 (6,2)	7 (3,4)
Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	36,67 [31,74; NA]	NA [26,91; NA]
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,93 [0,67; 1,27]; 0,6333	
Ergänzende OS-Analyse (Datenschnitt nach Anfrage aus dem 3rd RSI der EMA): 22.03.2022		
EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten im Studienarm; n: Anzahl Ereignisse; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RSI: Request for Supplementary Information; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Zum finalen Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021 der Studie BOSTON lag die durchschnittliche Gesamtbeobachtungsdauer in beiden Studienarmen bei etwa 19 Monaten (SVd: 19,4 Monate; Vd: 19,1 Monate). In dieser Zeit verstarben im SVd-Studienarm 68 Patienten (34,9 %) und im Vd-Studienarm 80 Patienten (38,7 %). Das mediane OS beträgt 36,67 Monate im SVd-Studienarm und 32,76 Monate im Vd-Studienarm. Somit ergibt sich ein ähnliches OS für die beiden Studienarme (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,63; 1,22]; $p = 0,4305$).

Die durchschnittliche Gesamtbeobachtungsdauer bis zum Datenschnitt vom 22.03.2022 zur ergänzenden OS-Analyse lag für beide Studienarmen bei etwa 21,5 Monaten (SVd: 21,6 Monate; Vd: 21,4 Monate). In dieser Zeit verstarben im SVd-Studienarm 74 Patienten (38,0 %) und im Vd-Studienarm 83 Patienten (40,1 %). Das mediane OS beträgt weiterhin 36,67 Monate im SVd-Studienarm. Für den Vd-Studienarm ist das mediane OS noch nicht erreicht.

Der Effekt von Selinexor wird in den Analysen möglicherweise unterschätzt, da es sich um eine konservative Analyse handelt. Patienten mit bestätigter PD im Vd-Studienarm, die zur Behandlung mit Selinexor wechselten (Crossover, Datenschnitt 15.02.2021 bzw. 22.03.2022: SVdX: Behandlungswechsel zu Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [64 bzw. 66 Patienten] oder bei SdX: Behandlungswechsel zu Selinexor in Kombination mit Dexamethason ohne Bortezomib bei Bortezomib-Nebenwirkungen [13 bzw. 14 Patienten]) wurden entsprechend dem ITT-Prinzip für den Vd-Studienarm ausgewertet. Im RPSFT-Modell zur Adjustierung des Crossovers ergibt sich ein numerischer OS-Vorteil für Selinexor (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021: Ψ [95 %-KI]: -0,21[-0,58;0,27]; $p = 0,3411$; ergänzender OS-Datenschnitt 22.03.2022: -0,13 [-0,63; 0,35]; $p = 0,6057$). Die zusätzlichen Analysen zeigen zudem, dass Patienten mit Selinexor-Dosisreduktion ein längeres medianes OS haben als Patienten ohne Dosisreduktion (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021: HR [95 %-KI]: 0,64 [0,39; 1,06]; $p = 0,0789$; ergänzender OS-Datenschnitt 22.03.2022: HR [95 %-KI]: 0,61 [0,38; 0,98]; $p = 0,0397$) und als Patienten im Vd-Studienarm (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,49; 1,06]; $p = 0,0908$; ergänzender OS-Datenschnitt 22.03.2022: HR [95 %-KI]: 0,73 [0,50; 1,07]; $p = 0,1054$). Diese positiven Auswirkungen lassen sich durch eine längere Therapiedauer erklären (mit Dosisreduktion im Median 7,6 Monate; ohne Dosisreduktion 4,1 Monate), wodurch Patienten anhaltender von der Wirksamkeit von Selinexor profitieren können. Bestätigt wird dieser positive Effekt der Dosisreduktion auf das OS durch einen signifikanten Vorteil im SVd-Studienarm bei der Adjustierung des Crossovers im RPSFT-Modell (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021: Ψ : -0,41 [-0,73; 0,06]; $p = 0,0425$; ergänzender OS-Datenschnitt 22.03.2022: Ψ : -0,50 [-0,85; 0,12]; $p = 0,0454$).

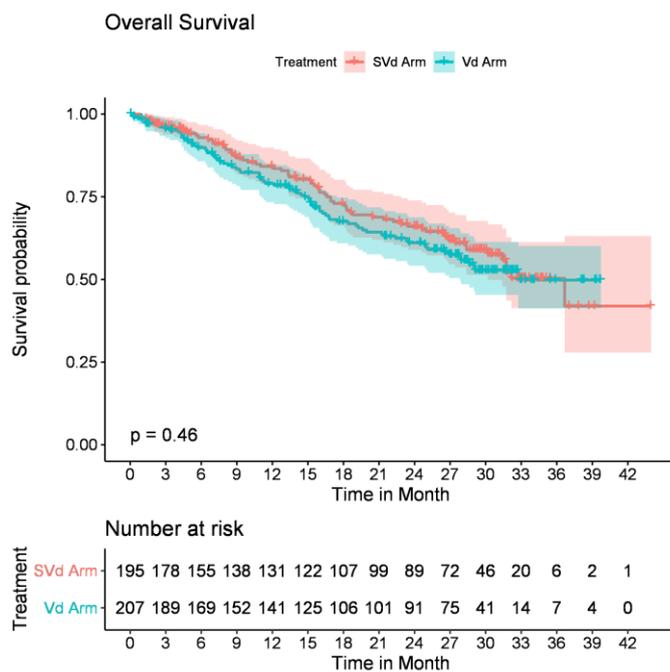


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven zum OS

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

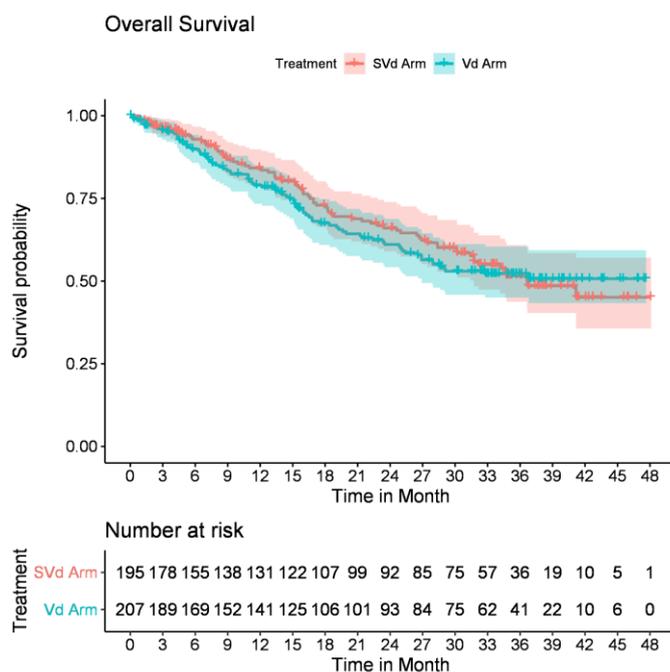


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Abschnitt 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt PFS (Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben) und weitere Ansprechen-bezogene Endpunkte

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Zur Bestimmung des PFS wurden alle Todesfälle jeglicher Ursache oder ersten Auftreten einer PD im Zeitraum ab der Randomisierung erfasst, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien (siehe Tabelle 4-4) bestimmt.</p> <p>Folgende Zensierungskriterien wurden angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zensierung zur Randomisierung, wenn keine Untersuchung des Krankheitsstatus vorlag, außer wenn der Tod vor der ersten Untersuchung eingetreten ist, • Zensierung 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Datenschnitt, ○ Widerruf der Einverständniserklärung, ○ Lost-To-Follow-Up, ○ Dokumentierter Abbruch der Studienmedikation, ○ Start einer neuen Myelom-Therapie, je nachdem was zuerst eintrat, • Zensierung zum Datenschnitt, wenn keine Wertung als Krankheitsprogression vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> ○ klinische Verschlechterung mit Absetzen der Studienmedikation ohne objektiven Anstieg des M-Protein-Levels, ○ sofern nicht anderweitig angegeben: Rezidiv, wenn es einer vollständigen Remission folgte und mittels positiver Immunfixation oder als Kleinstmengen-Bestimmung (definiert als weniger als 0,5 g/dl) des M-Proteins festgestellt wurde.

Studie	Operationalisierung
	<p>Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt PFS folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache, n (%), <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%), • Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), • Mediane Zeit bis Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), • HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS-Stadium III; R-ISS-Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), • KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. <p>Hinsichtlich des Ansprechens, sowie dessen Tiefe und Dauer wurden zusätzliche Analysen zu ORR, TTR und DOR durchgeführt.</p> <p>Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten, die ein IRC-bestätigtes PR oder besser – gemessen anhand den Response-Kriterien der IMWG (Tabelle 4-4) – erreicht haben. Somit umfasst die ORR Patienten der Response-Kategorien PR, VGPR, CR und sCR. Erhoben wurde hierzu das beste Ansprechen jedes Patienten vor dem Eintreten einer PD oder der Einleitung einer neuen Myelom-Therapie. Basierend auf dem Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt ORR folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PR, VGPR, CR und sCR, n (%) • OR [95 %-KI]; RD [95 %-KI]; RR [95 %-KI] und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (binäre Analyse mittels stratifiziertem CMH-Test für OR und RR; Strata: vorherige PI-Therapie (ja oder nein); Anzahl Myelom-Therapien (1 oder > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III oder R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet); unstratifizierte Analyse für RD). <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis wurden außerdem für die Response-Kategorien sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, und NA ausgewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Tiefe und Dauer des Ansprechens wurden zusätzliche Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR: Der Endpunkt TTR ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen nach IMWG-Kriterien (Tabelle 4-4) vor dem Auftreten einer IRC-bestätigten PD oder dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie. Hierbei ist ein Ansprechen definiert als PR oder ein Ansprechen einer höheren Kategorie (also PR, VGPR, CR und sCR; vgl. Tabelle 4-4). Patienten, die kein IRC-bestätigtes PR oder ein besseres Ansprechen erreicht haben wurden zum Zeitpunkt der letzten Myelom-spezifischen Untersuchung oder vor dem Datenschnitt-Datum für die TTR-Analyse zensiert. Basierend auf dem Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt TTR folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Ansprechen \geq PR, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PR, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis VGPR, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis CR, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis sCR, n (%), ○ Anzahl und Anteil zensierter Patienten n (%), ○ Mediane TTR in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. ● DOR: Der Endpunkt DOR ist definiert als der Zeitraum vom ersten Zeitpunkt des Auftretens eines Ansprechens, das PR oder besser ist (d. h., PR, VGPR, CR und sCR, vgl. Tabelle 4-4) bis zu dem Zeitpunkt, an dem das unabhängige Prüfkomitee eine PD oder den Tod jeglicher Ursache festgestellt hat, je nach dem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Das Ansprechen wurde durch das unabhängige Prüfkomitee basierend auf den IMWG-Responsekriterien (Tabelle 4-4) untersucht. Patienten wurden für die DOR-Analyse entsprechend den Zensierungsregelungen der PFS-Analyse zensiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3.2.1). Basierend auf dem Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt DOR folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten, die \geq PR erreicht hatten ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD oder Tod jeglicher Ursache nachdem ein Ansprechen \geq PR erreicht war, n (%), <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis PD nachdem ein Ansprechen \geq PR erreicht war, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache nachdem ein Ansprechen \geq PR erreicht war, n (%), ○ Anzahl und Anteil zensierter Patienten n (%), ○ Mediane DOR in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Complete Response (vollständige Response); DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); HR: Hazard Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MR: minimale Remission; n: Anzahl Ereignisse; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); RD: Risk Difference; R-ISS: Revised International Staging System; RR: Risk Ratio; sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)</p>	

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim PFS handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem die Anzahl der Todesfälle und die aufgetretenen Krankheitsprogressionen ausgewertet werden. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien (siehe Tabelle 4-4) bestimmt. Da die Feststellung dieser beiden Ereignisse unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse des Endpunktes PFS wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für das PFS als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PFS Ereignis: PD oder Tod jeglicher Ursache	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit Ereignis, n (%)	92 (47,2)	137 (66,2)
Patienten mit Ereignis PD, n (%)	79 (40,5)	122 (58,9)
Patienten mit Ereignis Tod jeglicher Ursache, n (%)	13 (6,7)	15 (7,2)
Zensierte Patienten, n (%)	103 (52,8)	70 (33,8)
Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	13,24 [11,73; 23,43]	9,46 [8,11; 10,78]
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,71 [0,54; 0,93]; 0,0124	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-22: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ORR Ereignis: PR, VGPR, CR oder sCR	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit Ereignis, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
RD [95 %-KI]	0,14 [0,05; 0,22]	
RR [95 %-KI]	1,21 [1,07; 1,38]	
OR [95 %-KI]	1,94 [1,25; 3,03]	
p-Wert	0,0031	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
CR: Complete Response (vollständige Response); KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)		

Tabelle 4-23: Ergebnisse für beste erreichte Response aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beste erreichte Response Patienten mit Ereignis, n (%)	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Ereignis: sCR	19 (9,7)	13 (6,3)

Beste erreichte Response Patienten mit Ereignis, n (%)	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Ereignis: CR	14 (7,2)	9 (4,4)
Ereignis: VGPR	54 (27,7)	45 (21,7)
Ereignis: PR	63 (32,3)	64 (30,9)
Ereignis: MR	15 (7,7)	18 (8,7)
Ereignis: SD	25 (12,8)	40 (19,3)
Ereignis: PD	1 (0,5)	10 (4,8)
Ereignis: NA	4 (2,1)	8 (3,9)

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

CR: Complete Response (vollständige Response); KI: Konfidenzintervall; MR: minimale Remission; n: Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; OR: Odds Ratio; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TTR (PR, VGPR, CR oder sCR gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung) Patienten mit Ereignis, n (%)	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Ereignis: TTR	149 (76,4)	129 (62,3)
Ereignis: PR	62 (31,8)	62 (30,0)
Ereignis: VGPR, n (%)	54 (27,7)	45 (21,7)
Ereignis: CR, n (%)	14 (7,2)	9 (4,4)
Ereignis: sCR, n (%)	19 (9,7)	13 (6,3)
Zensierte Patienten, n (%)	46 (23,6)	78 (37,7)
Mediane TTR in Monaten [95 %-KI]	1,41 [1,35; 1,51]	1,61 [1,51; 2,14]

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

CR: Complete Response (vollständige Response); KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); sCR: stringent Complete Response (stringente vollständige Response); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTR: Time To Response (Zeit bis zur Response); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason; VGPR: Very Good Partial Response (Sehr gute partielle Response)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DOR Ereignis: PD oder Tod jeglicher Ursache, nachdem \geq PR erreicht war	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten, die \geq PR erreicht hatten, M	150	131
Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (43,3)	79 (60,3)
Patienten mit Ereignis PD, nachdem \geq PR erreicht war, n (%)	57 (38,0)	72 (55,0)
Patienten mit Ereignis Tod, nachdem \geq PR erreicht war, n (%)	8 (5,3)	7 (5,3)
Zensierte Patienten, n (%)	85 (56,7)	52 (39,7)
Mediane DOR in Monaten [95 %-KI]	17,28 [12,55; 26,25]	12,88 [9,26; 15,77]
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Patienten, die \geq PR erreicht hatten; n: Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Bis zum finalen Wirksamkeits-Datenschnitt am 15.02.2021 der Studie BOSTON lag die durchschnittliche Gesamtbeobachtungsdauer in beiden Studienarmen bei etwa 19 Monaten (SVd: 19,4 Monate; Vd: 19,1 Monate). In dieser Zeit traten im SVd-Studienarm PFS-Ereignisse, d. h. PD oder Tod jeglicher Ursache, bei 92 Patienten (47,2 %) und im Vd-Studienarm bei 137 Patienten (66,2 %) ein. Das mediane PFS beträgt 13,2 Monate im SVd-Studienarm und 9,5 Monate im Vd-Studienarm. Dies deutet auf eine Verlängerung des PFS um ca. 4 Monate durch die Behandlung mit Selinexor hin. Das Risiko zu Versterben oder eine Krankheitsprogression zu entwickeln kann durch die Behandlung mit SVd im Vergleich zu Vd um 29 % reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54, 0,93], $p = 0,0124$). Daraus ergibt sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit SVd gegenüber Vd.

Die ORR wurde in der Studie BOSTON zum finalen Wirksamkeits-Datenschnitt am 15.02.2021 ausgewertet und ist definiert als Anteil an Patienten, die ein IRC-bestätigtes PR oder besser erreicht haben (d. h. PR, VGPR, CR oder sCR). Auf die Behandlung mit SVd sprachen 150 von 195 Patienten an, auf die Behandlung mit Vd nur 131 von 207 Patienten. Die ORR beträgt somit 76,9 % im SVd-Studienarm und 63,3 % im Vd-Studienarm. Die Ansprechrate wird durch die Behandlung mit SVd im Vergleich zu Vd um 21 % erhöht (RR [95 %-KI]: 1,21 [1,07; 1,38]; p -Wert = 0,0031). Daraus ergibt sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit SVd gegenüber Vd.

Als zusätzliche Analyse wurden beste erreichte Response, die Zeit bis zur Response (Endpunkt TTR) und die Dauer der Response (Endpunkt DOR) ermittelt. Im SVd-Studienarm erreichten jeweils etwas mehr Patienten eine sCR, CR und VGPR als beste Response als im Vd-Studienarm. Bei der Auswertung der TTR wurden die Patienten mit PR oder besser berücksichtigt. Anhand dieser Definition sprachen 149 Patienten (76,4 %) auf die Behandlung mit SVd an, auf die Behandlung mit Vd sprachen nur 129 Patienten (62,3 %) an. Die mediane TTR beträgt 1,41 Monate im SVd-Studienarm und 1,61 Monate im Vd-Studienarm. Nach dem Ansprechen entwickelten 65 Patienten (43,3 %) im SVd-Studienarm und 79 Patienten (60,3 %) im Vd-Studienarm ein Rezidiv oder verstarben. Die mediane DOR lag im SVd-Studienarm bei 17,28 Monaten und im Vd-Studienarm bei 12,88 Monaten. Dies deutet auf ein um etwa 4,5 Monate längeres Ansprechen durch die Behandlung mit Selinexor hin.

Zusammenfassend kann durch Selinexor ein effektiveres, schnelleres und dauerhafteres Ansprechen erreicht werden.

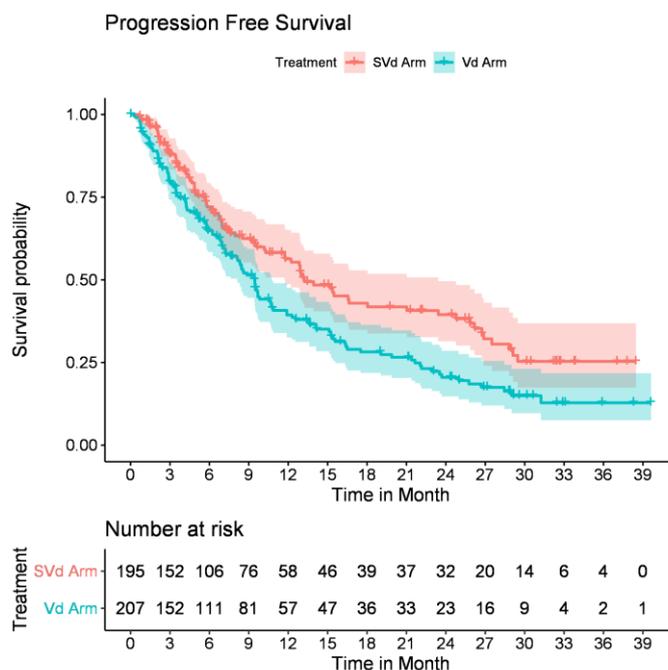


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

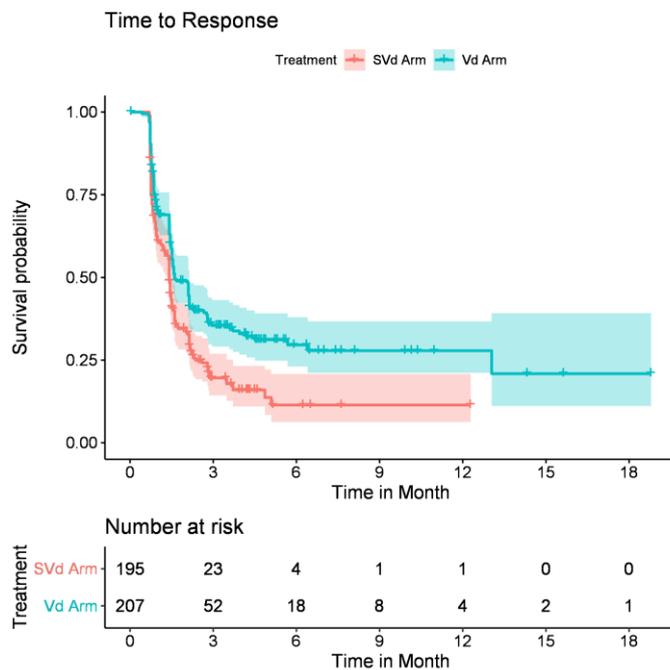


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum TTR

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

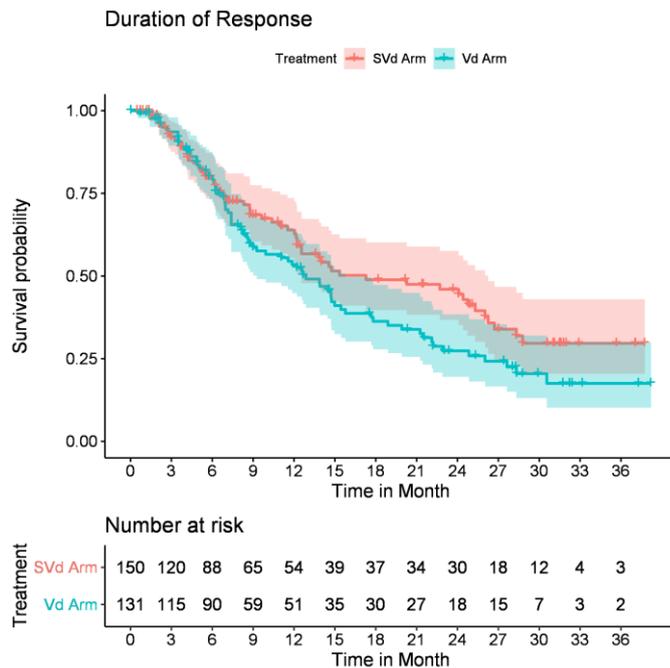


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zum DOR

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Kapitel 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von TTNT

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Der Endpunkt TTNT ist definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dosis einer erneuten folgenden Myelom-Therapie oder Tod. Die Entscheidung für den Beginn einer Folgetherapie lag beim jeweiligen behandelnden Prüfarzt. Patienten ohne Ereignis wurden bei Studienabbruch, der letzten Studienuntersuchung oder zum Datenschnitt zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Basierend auf dem finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 wurden für den Endpunkt TTNT folgende Auswertungen nach Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) vorgenommen und mit den entsprechenden Effektschätzern berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie oder Tod, n (%), <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie, n (%), ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Tod, n (%), • Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), • Mediane TTNT in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), • HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), • KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl Ereignisse; PI: Proteasominhibitor; R-ISS: Revised International Staging System; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTNT 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der TTNT handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem der Beginn und die Erforderlichkeit einer weiteren Therapie nach der Studienintervention oder Tod ausgewertet werden. Da die Feststellung dieser Ereignisse unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse des Endpunktes TTNT wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die TTNT als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für TTNT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TTNT Ereignis: erste Dosis einer neuen Myelom-Therapie oder Tod	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit TTNT-Ereignis, n (%)	114 (58,5)	151 (73,0)
Patienten mit Ereignis neue Myelom-Therapie, n (%)	87 (44,6)	129 (62,3)
Patienten mit Ereignis Tod, n (%)	27 (13,9)	22 (10,6)
Zensierte Patienten, n (%)	81 (41,5)	56 (27,0)
Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	15,97 [13,63; 21,95]	10,84 [9,82; 13,40]
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,74 [0,57; 0,94]; 0,0144	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Die TTNT ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Dosis einer neuen Myelom-Therapie oder Tod. In der Studie BOSTON hatten 114 Patienten (58,5 %) im SVd-Studienarm und 151 Patienten (73 %) im Vd-Studienarm ein TTNT-Ereignis. 87 Patienten (44,6 %) im SVd und 129 Patienten (62,3 %) im Vd Studienarm erhielten eine neue Therapie, 27 Patienten (13,9 %) bzw. 22 Patienten (10,6 %) verstarben. 77 Patienten aus dem Vd-Studienarm erhielten als Folgetherapie Selinexor (Crossover; SVdX: 64 Patienten, SdX: 13 Patienten). Die mediane TTNT betrug im SVd-Studienarm 15,97 Monate und im Vd-Studienarm 10,84 Monate. Dies deutet auf eine Verlängerung der TTNT um ca. 5 Monate durch die Behandlung mit Selinexor hin. Dieses Ergebnis ist konsistent mit der Beobachtung des verlängerten Ansprechens durch die Behandlung mit Selinexor, da Patienten erst bei einem Progress eine weitere Therapie erhalten. Die Erforderlichkeit einer weiteren Therapie kann durch die Behandlung mit SVd im Vergleich zu Vd um 26 % reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,57, 0,94]; p = 0,0144). Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit SVd gegenüber Vd.

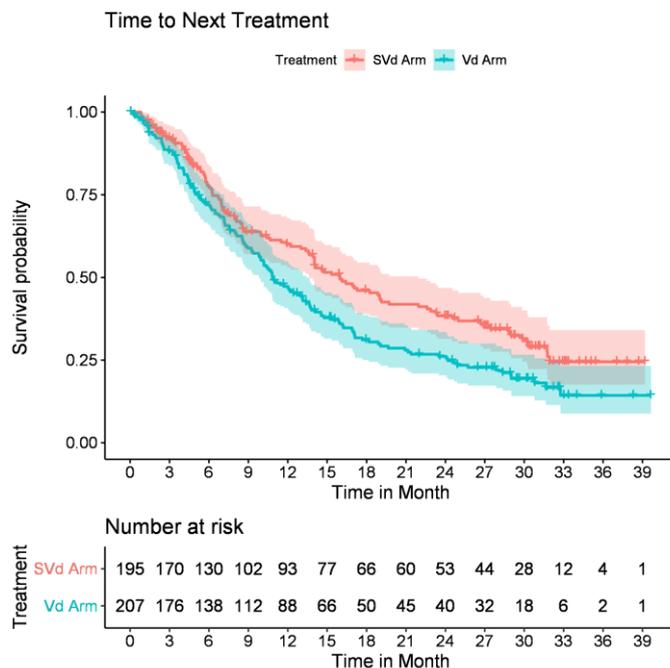


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven zur TTNT

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Kapitel 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt EORTC-QLQ-CIPN20 (PN-Symptomatik)

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 EORTC-QLQ-CIPN20

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p data-bbox="363 331 1385 394">Der EORTC-QLQ-CIPN20 erfasst Symptome zu PN in 20 Fragen, die in drei Skalen zusammengefasst sind:</p> <ul data-bbox="448 405 815 517" style="list-style-type: none"> • Skala Sensorik (9 Fragen) • Skala Motorik (8 Fragen) • Skala Autonomie (3 Fragen). <p data-bbox="363 528 1385 645">Der Patient bewertet die PN-assoziierten Symptome der vorangehenden Woche anhand der Fragen jeweils auf einer 4-Punkte Likert-Skala (1 = „gar nicht“ bis 4 = „sehr“), wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptomlast beschreibt. Anschließend werden alle Werte innerhalb einer Skala auf eine 0 – 100-Skala transformiert.</p> <p data-bbox="363 656 1385 772">Patienten haben den Fragebogen während des Screenings vor Studienbeginn, an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (d. h. für den SVd-Studienarm alle 5 Wochen; für den Vd-Studienarm alle 3 Wochen für die ersten 8 Zyklen, danach alle 5 Wochen) und im Rahmen der Studienendvisite ausgefüllt.</p> <p data-bbox="363 784 1385 913">Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.</p> <p data-bbox="363 925 1385 987">Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse des EORTC-QLQ-CIPN20 zum Datenschnitt vom 15.02.2021 wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:</p> <ul data-bbox="363 999 1385 1957" style="list-style-type: none"> • Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M ○ Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten) ○ Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten) ○ Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit • kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M ○ Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit) [95 %-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit • Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%) ○ Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), ○ HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung der Ereigniszeitanalysen mit Zensierung bei Tod. • Auswertung der EORTC-QLQ-CIPN20-Antworten in einer reduzierten 16 Fragen umfassenden Version (CIPN16 genannt) entsprechend den Vorgaben der Hauptanalyse (deskriptive Auswertung, kontinuierliche Auswertung, Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod; aus den Rohdaten wurden die Antworten der Patienten aus dem EORTC-QLQ-CIPN20 wie folgt als CIPN16 zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> ○ für die Skala obere Extremitäten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ “QLQ1-Tingling Fingers or Hands”, ▪ “QLQ1-Numbness in Fingers or Hands”, ▪ “QLQ1-Pain in Fingers or Hands”, ▪ “QLQ1-Cramps in Hands”, ▪ “QLQ1-Problem Holding a Pen”, ▪ “QLQ1-Difficulty with Small Objects”, ▪ “QLQ1-Difficulty Opening Jar or Bottle”, ○ Für die Skala untere Extremitäten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ “QLQ1-Tingling Toes or Feet”, ▪ “QLQ1-Numbness in Toes or Feet”, ▪ “QLQ1-Pain in Toes or Feet”, ▪ “QLQ1-Cramps in Feet”, ▪ “QLQ1-Problems Standing or Walking”, ▪ “QLQ1-Difficulty Hot or Cold Water”, ▪ “QLQ1-Difficulty Walking”, ▪ “QLQ1-Difficulty Climbing Stairs”, ▪ “QLQ1-Difficulty Using Car Pedals”.
	<p>CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (entspricht Patienten in Behandlung); n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten PN: Periphere Neuropathie; PI: Proteasominhibitor; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); R-ISS: Revised International Staging System; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-CIPN20 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim EORTC-QLQ-CIPN20 handelt es sich um einen Fragebogen, der die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität der Patienten in Bezug auf die Periphere Neuropathie abfragt.

Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso besteht als sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, dass die Erhebung des EORTC-QLQ-CIPN20 in den beiden Studienarmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde. So wurde der EORTC-QLQ-CIPN20 im SVd-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-CIPN20 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dennoch wurde die Analyse des EORTC-QLQ-CIPN20 für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten der randomisierten Patienten lagen bis 3,5 Monate bei über 70 %, die Rücklaufquoten der Patienten in Behandlung lagen bis mindestens 17 Monate bei > 70 % und bis zum Ende der Behandlungen nach ca. 3 Jahren bei mindestens 50 % (siehe Tabelle 4-31 bis Tabelle 4-36). Dies spricht für eine hohe Ergebnissicherheit. Um die Ergebnissicherheit weiter zu erhöhen, wurde eine Auswertung der Daten als CIPN16 – eine um 4 Items reduzierte Version des CIPN20-Fragebogens, bei der die Fragen in zwei Skalen zu Symptomen der oberen und unteren Extremitäten eingeteilt werden – als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den EORTC-QLQ-CIPN20 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-CIPN20 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Sensorik für den SvD-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Sensorik											
Erhebungszeitpunkt (Tage)	SvD-Studienarm; N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	191	98,0	98,0	11,74	13,45	–	–	–	–	–
36	188	175	89,7	93,1	11,47	11,29	171	87,7	91,0	0,35	12,30
71	176	156	80,0	88,6	11,54	10,52	152	78,0	86,4	0,26	12,15
106	155	138	70,8	89,0	13,21	13,66	135	69,2	87,1	3,41	14,54
141	133	119	61,0	89,5	13,92	13,56	115	59,0	86,5	4,35	14,94
176	118	104	53,3	88,1	14,14	13,89	101	51,8	85,6	4,55	15,70
211	101	91	46,7	90,1	15,33	15,76	89	45,6	88,1	4,98	17,11
246	86	78	40,0	90,7	15,62	14,98	76	39,0	88,4	6,04	16,10
281	80	73	37,4	91,2	14,21	14,72	71	36,4	88,8	4,38	16,81
316	74	66	33,9	89,2	13,86	15,34	64	32,8	86,5	3,76	17,26
351	68	57	29,2	83,8	15,22	17,56	55	28,2	80,9	6,34	20,05
386	60	51	26,1	85,0	14,81	15,97	49	25,1	81,7	5,74	18,47
421	54	45	23,1	83,3	12,01	14,11	44	22,6	81,5	3,52	18,51
456	46	41	21,0	89,1	13,01	14,86	39	20,0	84,8	5,70	16,67
491	42	41	21,0	97,6	14,45	15,61	39	20,0	92,9	6,93	17,54
526	41	36	18,5	87,8	13,17	13,70	34	17,4	82,9	5,12	15,42
561	41	37	19,0	90,2	14,73	15,87	35	18,0	85,4	7,10	17,84
596	39	36	18,5	92,3	14,36	16,06	34	17,4	87,2	6,71	18,72
631	38	32	16,4	84,2	13,51	15,62	31	15,9	81,6	6,66	16,93
666	38	32	16,4	84,2	14,81	15,54	30	15,4	79,0	6,42	18,96
701	35	29	14,9	82,9	13,41	14,93	27	13,8	77,1	4,94	17,97
736	33	24	12,3	72,7	11,42	12,87	23	11,8	69,7	3,38	16,18
771	31	22	11,3	71,0	17,00	17,25	21	10,8	67,7	10,41	19,62
806	29	23	11,8	79,3	13,69	16,84	21	10,8	72,4	8,47	19,04
841	23	19	9,7	82,6	11,64	12,09	17	8,7	73,9	6,69	16,13
876	20	14	7,2	70,0	14,55	16,08	13	6,7	65,0	9,40	18,56
911	16	12	6,2	75,0	10,96	16,53	11	5,6	68,8	5,56	19,72
946	13	10	5,1	76,9	15,19	21,34	9	4,6	69,2	12,35	23,79

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Sensorik											
Erhebungszeitpunkt (Tage)	SVd-Studienarm; N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
981	11	7	3,6	63,6	4,23	6,21	6	3,1	54,5	-3,70	9,37
1016	6	5	2,6	83,3	3,70	6,42	5	2,6	83,3	1,48	9,30
1051	6	4	2,1	66,7	12,96	17,50	4	2,1	66,7	12,96	17,50
1086	4	4	2,1	100,0	4,86	5,73	4	2,1	100,0	4,86	5,73
1121	4	4	2,1	100,0	6,35	7,45	4	2,1	100,0	6,35	7,45
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	79	40,5	–	14,6	13,82	78	40,0	–	3,18	12,57

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-32: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Sensorik für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Sensorik											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	13,87	15,84	–	–	–	–	–
22	200	185	89,4	92,5	15,69	16,41	181	87,4	90,5	1,84	12,96
43	189	175	84,5	92,6	16,78	17,31	173	83,6	91,5	3,10	14,94
64	183	163	78,7	89,1	18,42	18,34	159	76,8	86,9	4,6	15,13
85	174	155	74,9	89,1	20,27	19,84	151	73,0	86,8	6,25	17,79
106	164	146	70,5	89,0	19,21	18,88	142	68,6	86,6	5,09	16,89
127	153	133	64,2	86,9	20,48	20,17	129	62,3	84,3	6,57	17,58
148	142	120	58,0	84,5	18,85	17,99	116	56,0	81,7	4,73	15,00
169	132	109	52,7	82,6	19,13	18,89	105	50,7	79,6	5,35	14,52
204	117	99	47,8	84,6	17,70	16,90	95	45,9	81,2	3,22	13,61
239	103	85	41,1	82,5	17,68	18,38	81	39,1	78,6	3,3	14,12
274	92	82	39,6	89,1	19,69	20,36	78	37,7	84,8	5,25	14,9
309	82	72	34,8	87,8	17,71	19,16	68	32,9	82,9	3,58	13,87
344	68	60	29,0	88,2	19,50	20,39	57	27,5	83,8	4,31	14,65
379	62	52	25,1	83,9	15,74	17,90	50	24,1	80,7	0,93	10,56
414	57	46	22,2	80,7	14,14	17,03	45	21,7	79,0	0,75	10,66
449	50	40	19,3	80,0	14,26	15,93	39	18,8	78,0	0,05	11,15
484	46	37	17,9	80,4	16,72	18,84	36	17,4	78,3	2,42	11,86
519	40	31	15,0	77,5	16,01	18,99	30	14,5	75,0	2,53	10,73
554	38	26	12,6	68,4	21,08	21,54	25	12,1	65,8	5,70	14,56
589	35	24	11,6	68,6	14,66	13,92	23	11,1	65,7	3,95	15,56
624	34	25	12,1	73,5	14,16	15,31	24	11,6	70,6	4,33	15,90
659	31	23	11,1	74,2	15,30	20,72	22	10,6	71,0	1,43	12,80
694	30	20	9,7	66,7	13,70	16,08	19	9,2	63,3	2,83	13,97
729	26	19	9,2	73,1	14,23	14,31	18	8,7	69,2	4,01	15,56
764	21	16	7,7	76,2	12,73	14,31	15	7,2	71,4	0,62	13,38
799	21	16	7,7	76,2	12,73	14,75	15	7,2	71,4	1,85	15,35

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Sensorik											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	13,39	16,53	12	5,8	66,7	2,31	16,99
869	16	10	4,8	62,5	15,74	18,91	9	4,3	56,2	8,64	15,38
904	11	9	4,3	81,8	12,76	17,18	8	3,9	72,7	4,40	17,03
939	8	6	2,9	75,0	9,26	16,02	5	2,4	62,5	5,93	18,26
974	7	6	2,9	85,7	10,49	17,12	5	2,4	71,4	7,41	19,07
1009	5	3	1,5	60,0	14,81	25,66	3	1,5	60	13,58	23,52
1044	3	3	1,5	100,0	14,81	25,66	3	1,5	100	13,58	23,52
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	24,9	23,11	65	31,4	–	10,20	18,27

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-33: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Motorik für den SvD-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Motorik											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SvD-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	191	98,0	98,0	11,33	13,41	–	–	–	–	–
36	188	175	89,7	93,1	11,02	11,96	171	87,7	91,0	0,41	11,73
71	176	156	80,0	88,6	11,05	12,57	152	78,0	86,4	1,01	11,99
106	155	138	70,8	89,0	13,28	12,24	135	69,2	87,1	3,50	13,94
141	133	119	61,0	89,5	13,76	12,92	115	59,0	86,5	4,23	13,73
176	118	104	53,3	88,1	12,88	14,04	101	51,8	85,6	3,99	15,73
211	101	91	46,7	90,1	14,07	15,32	89	45,6	88,1	4,40	15,75
246	86	78	40,0	90,7	11,59	12,19	76	39,0	88,4	2,71	13,76
281	80	73	37,4	91,3	11,98	13,51	71	36,4	88,8	3,30	14,48
316	74	66	33,9	89,2	13,87	15,93	64	32,8	86,5	5,08	17,01
351	68	57	29,2	83,8	13,11	14,72	55	28,2	80,9	4,34	17,04
386	60	51	26,1	85,0	11,95	12,21	49	25,1	81,7	3,43	17,41
421	54	46	23,6	85,2	10,55	11,78	45	23,1	83,3	1,94	16,56
456	46	41	21,0	89,1	11,53	13,39	39	20,0	84,8	4,81	11,97
491	42	41	21,0	97,6	11,79	14,03	39	20,0	92,9	4,43	13,97
526	41	37	19,0	90,2	11,15	13,54	35	18,0	85,4	3,74	14,07
561	41	37	19,0	90,2	10,81	12,41	35	18,0	85,4	3,35	13,04
596	39	36	18,5	92,3	12,40	11,63	34	17,4	87,2	6,32	12,90
631	38	32	16,4	84,2	10,31	11,80	31	15,9	81,6	5,34	12,29
666	38	32	16,4	84,2	12,61	13,17	30	15,4	79,0	6,55	15,08
701	35	29	14,9	82,9	13,65	14,50	27	13,8	77,1	7,10	16,77
736	33	24	12,3	72,7	12,17	13,85	23	11,8	69,7	5,92	14,52
771	31	22	11,3	71,0	13,77	16,32	21	10,8	67,7	7,82	17,74
806	29	23	11,8	79,3	13,20	16,29	21	10,8	72,4	8,87	16,89
841	23	19	9,7	82,6	14,05	15,74	17	8,7	73,9	9,61	14,62
876	20	14	7,2	70,0	16,16	21,01	13	6,7	65,0	11,45	22,37
911	16	12	6,2	75,0	14,93	18,89	11	5,6	68,8	10,39	21,59

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Motorik											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	19,58	24,89	9	4,6	69,2	15,01	25,62
981	11	7	3,6	63,6	4,34	5,00	6	3,1	54,5	-1,19	7,42
1016	6	5	2,6	83,3	12,50	14,43	5	2,6	83,3	6,67	11,26
1051	6	4	2,1	66,7	11,46	17,80	4	2,1	66,7	9,38	19,95
1086	4	4	2,1	100,0	7,64	10,49	4	2,1	100,0	5,56	13,03
1121	4	4	2,1	100,0	8,33	11,79	4	2,1	100,0	6,25	14,23
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	-8,33	–
EoT	–	79	40,5	–	13,61	14,39	78	40,0	–	3,20	14,54

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN, Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-34: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Motorik für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Motorik											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	13,45	13,80	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	13,60	14,30	182	87,9	91,0	0,30	13,01
43	189	175	84,5	92,6	15,20	15,85	173	83,6	91,5	2,10	14,96
64	183	164	79,2	89,6	16,06	17,86	160	77,3	87,4	2,80	15,09
85	174	155	74,9	89,1	17,23	16,22	151	73,0	86,8	4,12	14,93
106	164	146	70,5	89,0	16,12	15,78	142	68,6	86,6	3,10	14,57
127	153	133	64,2	86,9	15,89	16,27	129	62,3	84,3	2,75	14,03
148	142	120	58,0	84,5	17,36	16,67	116	56,0	81,7	4,44	15,37
169	132	109	52,7	82,6	16,18	16,58	105	50,7	79,6	3,35	15,76
204	117	99	47,8	84,6	16,01	15,56	95	45,9	81,2	2,79	15,10
239	103	85	41,1	82,5	15,37	15,38	81	39,1	78,6	1,74	14,46
274	92	82	39,6	89,1	16,86	16,30	78	37,7	84,8	3,45	14,91
309	82	72	34,8	87,8	15,98	17,19	68	32,9	82,9	2,39	14,71
344	68	60	29,0	88,2	18,35	19,20	57	27,5	83,8	3,81	16,39
379	62	52	25,1	83,9	15,14	15,10	50	24,2	80,7	0,07	10,92
414	57	46	22,2	80,7	14,52	15,05	45	21,7	79,0	0,67	12,40
449	50	40	19,3	80,0	13,24	13,53	39	18,8	78,0	-1,22	11,60
484	46	37	17,9	80,4	16,25	16,47	36	17,4	78,3	1,69	13,57
519	40	31	15,0	77,5	13,99	17,43	30	14,5	75,0	-1,10	15,08
554	38	26	12,6	68,4	15,43	19,24	25	12,1	65,8	0,76	15,69
589	35	24	11,6	68,6	10,57	12,74	23	11,1	65,7	-3,49	14,57
624	34	25	12,1	73,5	12,50	14,94	24	11,6	70,6	0,35	16,12
659	31	23	11,1	74,2	11,10	16,97	22	10,6	71,0	-3,25	12,73
694	30	20	9,7	66,7	11,28	15,06	19	9,2	63,3	-1,97	14,62
729	26	19	9,2	73,1	11,72	15,76	18	8,7	69,2	-1,52	15,05
764	21	16	7,7	76,2	14,10	15,96	15	7,3	71,4	-1,35	14,80
799	21	16	7,7	76,2	12,91	15,76	15	7,3	71,4	-1,94	14,42

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Motorik											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	10,58	15,50	12	5,8	66,7	-4,02	16,16
869	16	10	4,8	62,5	12,14	16,61	9	4,3	56,2	1,46	13,04
904	11	9	4,4	81,8	12,43	14,31	8	3,9	72,7	2,23	12,82
939	8	6	2,9	75,0	8,13	11,08	5	2,4	62,5	5,12	10,20
974	7	6	2,9	85,7	7,34	9,83	5	2,4	71,4	4,17	9,32
1009	5	3	1,5	60,0	8,33	14,43	3	1,5	60,0	6,94	12,03
1044	3	3	1,5	100,0	8,33	14,43	3	1,5	100	6,94	12,03
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	21,78	21,26	65	31,4	–	8,41	17,83

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN, Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Autonomie für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	16,17	17,30	–	–	–	–	–
36	188	175	89,7	93,1	21,9	18,57	170	87,2	90,4	6,31	17,43
71	176	156	80,0	88,6	23,11	18,97	151	77,4	85,8	8,06	18,31
106	155	137	70,3	88,4	27,09	19,99	134	68,7	86,4	12,35	20,34
141	133	120	61,5	90,2	26,62	20,70	116	59,5	87,2	12,69	21,94
176	118	106	54,4	89,8	27,20	22,34	103	52,8	87,3	13,48	25,12
211	101	91	46,7	90,1	30,4	24,42	89	45,6	88,1	16,67	26,94
246	86	78	40,0	90,7	23,93	20,05	76	39,0	88,4	9,43	20,61
281	80	73	37,4	91,3	23,74	19,56	71	36,4	88,8	9,62	23,74
316	74	64	32,8	86,5	26,04	21,18	62	31,8	83,8	13,26	24,09
351	68	58	29,7	85,3	27,49	21,67	56	28,7	82,4	14,88	24,21
386	60	51	26,1	85,0	25,05	21,30	49	25,1	81,7	12,24	23,71
421	54	46	23,6	85,2	22,58	18,75	45	23,1	83,3	11,73	23,25
456	46	41	21,0	89,1	22,09	18,57	39	20,0	84,8	11,82	22,45
491	42	41	21,0	97,6	25,2	19,05	39	20,0	92,9	15,53	22,95
526	41	37	19,0	90,2	25,08	21,06	35	18,0	85,4	15,24	23,47
561	41	37	19,0	90,2	24,77	21,54	35	18,0	85,4	15,40	23,61
596	39	36	18,5	92,3	22,53	21,86	34	17,4	87,2	14,54	26,24
631	38	32	16,4	84,2	18,75	15,76	31	15,9	81,6	12,37	20,07
666	38	32	16,4	84,2	20,66	18,08	30	15,4	79,0	12,04	21,59
701	35	29	14,9	82,9	21,07	19,49	27	13,9	77,1	11,32	24,48
736	33	24	12,3	72,7	19,44	15,63	23	11,8	69,7	9,66	20,19
771	31	22	11,3	71,0	19,70	16,24	21	10,8	67,7	12,96	21,32
806	29	23	11,8	79,3	21,26	19,94	21	10,8	72,4	14,29	24,76
841	23	19	9,7	82,6	19,30	18,46	17	8,7	73,9	10,46	22,98
876	20	14	7,2	70,0	21,83	15,48	13	6,7	65,0	11,54	22,85
911	16	12	6,2	75,0	21,30	21,56	11	5,6	68,8	18,69	23,08

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	20,00	15,76	9	4,6	69,2	12,96	17,57
981	11	7	3,6	63,6	11,90	13,00	6	3,1	54,6	3,70	9,07
1016	6	5	2,6	83,3	13,33	14,49	5	2,6	83,3	8,89	12,17
1051	6	4	2,1	66,7	16,67	14,34	4	2,1	66,7	11,11	12,83
1086	4	3	1,5	75,0	11,11	11,11	3	1,5	75,0	7,41	12,83
1121	4	4	2,1	100,0	16,67	14,34	4	2,1	100,0	11,11	12,83
1156	2	1	0,5	50,0	11,11	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	79	40,5	–	27,50	20,94	78	40	–	9,40	22,16

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:

- Tag 0 = Baseline
- % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
- % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN, Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – deskriptive Auswertung Skala Autonomie für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd Arm-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	196	94,7	94,7	16,16	18,05	–	–	–	–	–
22	200	183	88,4	91,5	21,04	19,55	178	86,0	89,0	5,40	17,94
43	189	175	84,5	92,6	22,41	22,69	172	83,1	91,0	6,69	21,07
64	183	162	78,3	88,5	23,49	22,40	157	75,9	85,8	8,14	20,19
85	174	154	74,4	88,5	23,48	20,81	149	72,0	85,6	8,24	20,40
106	164	144	69,6	87,8	22,53	21,53	140	67,6	85,4	6,75	20,93
127	153	132	63,8	86,3	21,13	21,01	128	61,8	83,7	6,86	20,63
148	142	118	57,0	83,1	24,44	21,96	114	55,1	80,3	9,55	21,84
169	132	107	51,7	81,1	24,14	22,64	103	49,8	78,0	10,73	21,94
204	117	99	47,8	84,6	18,97	20,51	95	45,9	81,2	3,98	21,16
239	103	85	41,1	82,5	19,08	18,83	81	39,1	78,6	4,39	19,62
274	92	82	39,6	89,1	20,19	20,01	78	37,7	84,8	6,20	19,49
309	82	71	34,3	86,6	20,27	18,97	67	32,4	81,7	6,63	18,73
344	68	60	29,0	88,2	21,20	20,52	57	27,5	83,8	5,65	21,19
379	62	52	25,1	83,9	19,02	16,14	50	24,2	80,7	3,22	17,61
414	57	46	22,2	80,7	19,20	21,07	45	21,7	79,0	3,21	22,11
449	50	40	19,3	80,0	19,17	19,61	39	18,8	78,0	2,56	18,59
484	46	37	17,9	80,4	22,22	21,20	36	17,4	78,3	4,32	21,75
519	40	31	15,0	77,5	20,97	20,72	30	14,5	75,0	0,74	20,67
554	38	25	12,1	65,8	22,44	24,35	24	11,6	63,2	4,17	25,13
589	35	24	11,6	68,6	20,83	19,74	23	11,1	65,7	3,14	22,90
624	34	25	12,1	73,5	19,33	22,97	24	11,6	70,6	3,47	26,20
659	31	23	11,1	74,2	16,67	22,35	22	10,6	71,0	-1,52	19,86
694	30	20	9,7	66,7	15,83	19,10	19	9,2	63,3	-0,29	19,02
729	26	19	9,2	73,1	19,30	19,01	18	8,7	69,2	3,40	19,82
764	21	16	7,7	76,2	16,67	17,33	15	7,3	71,4	-1,11	18,45
799	21	16	7,7	76,2	17,01	16,03	15	7,3	71,4	-0,37	19,64

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd Arm-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	16,24	18,63	12	5,8	66,7	2,78	18,73
869	16	10	4,8	62,5	20,00	23,31	9	4,3	56,3	11,73	23,31
904	11	9	4,4	81,8	26,54	27,47	8	3,9	72,7	18,75	27,53
939	8	6	2,9	75,0	22,22	27,22	5	2,4	62,5	21,11	23,70
974	7	6	2,9	85,7	26,85	27,76	5	2,4	71,4	24,44	24,09
1009	5	3	1,5	60,0	22,22	38,49	3	1,5	60,0	18,52	32,08
1044	3	3	1,5	100,0	22,22	38,49	3	1,5	100,0	18,52	32,08
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	64	30,9	–	23,26	22,7	64	30,9	–	9,38	24,66

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN, Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-37: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Skala Sensorik	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	184	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate in Punkte/Woche	0,03	0,17
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate in Punkte/Woche (SE; [95%-KI]; p-Wert)	-0,14 (0,03; [-0,20; -0,08]; < 0,0001)	
Skala Motorik	Patienten mit Baseline- und einem nachfolgenden Wert	184	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate in Punkte/Woche	0,08	0,16
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate in Punkte/Woche (SE; [95%-KI]; p-Wert)	-0,09 (0,03; [-0,15; -0,02]; 0,0153)	
Skala Autonomie	Anzahl Patienten mit Baseline- und einem nachfolgenden Wert	183	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate in Punkte/Woche	0,09	0,06
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate in Punkte/Woche (SE; [95%-KI]; p-Wert)	0,03 (0,04; [-0,06; 0,11]; 0,5296)	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Wert (Baseline- und post-Baseline); N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SE: Standardfehler (Standard Error); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-38: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		N = 195	N = 207
Skala Sensorik	Patienten mit Wert für die Skala, M	191	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (34,0)	88 (44,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	126 (66,0)	109 (55,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI]	23,43 [11,27; NA]	19,06 [7,82; 29,01]
	HR [95%-KI]; p-Wert	0,65 [0,47; 0,90]; 0,0092	
Skala Motorik	Patienten mit Wert für die Skala, M	191	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	71 (37,2)	80 (40,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	120 (62,8)	117 (59,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI]	19,58 [9,23; NA]	21,29 [8,61; NA]
	HR [95%-KI]; p-Wert	0,83 [0,6; 1,14]; 0,2433	
Skala Autonomie	Patienten mit Wert für die Skala, M	190	196
	Patienten mit Ereignis, n (%)	128 (67,4)	127 (64,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	62 (32,6)	69 (35,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI]	3,48 [2,76; 4,47]	2,79 [2,1; 4,14]
	HR [95%-KI]; p-Wert	0,94 [0,73; 1,21]; 0,649	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Anzahl Patienten mit Wert (Baselinewert und mind. 1 Nachfolgewert); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16
deskriptive Auswertung für die Skala obere Extremitäten im SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CIPN16 Skala obere Extremitäten												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd Arm-Studienarm N = 195											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
0	195	191	98,0	98,0	10,11	13,46	–	–	–	–	–	
36	188	176	90,3	93,6	9,82	12,69	172	88,2	91,5	0,60	12,70	
71	176	156	80,0	88,6	9,35	12,18	152	78,0	86,4	-0,06	11,79	
106	155	138	70,8	89,0	10,28	12,71	135	69,2	87,1	1,98	13,86	
141	133	120	61,5	90,2	11,17	12,29	115	59,0	86,5	3,44	12,81	
176	118	104	53,3	88,1	10,88	14,22	101	51,8	85,6	3,33	15,85	
211	101	91	46,7	90,1	11,30	13,78	89	45,6	88,1	3,21	14,26	
246	86	78	40,0	90,7	10,74	12,60	76	39,0	88,4	3,38	13,55	
281	80	73	37,4	91,2	10,37	13,34	71	36,4	88,8	2,75	14,44	
316	74	66	33,9	89,2	11,18	14,26	64	32,8	86,5	3,20	16,45	
351	68	57	29,2	83,8	11,65	16,24	54	27,7	79,4	4,23	19,57	
386	60	51	26,2	85,0	10,92	13,38	49	25,1	81,7	3,11	16,74	
421	54	46	23,6	85,2	9,42	12,41	44	22,6	81,5	2,06	16,95	
456	46	41	21,0	89,1	11,38	14,28	39	20,0	84,8	5,13	15,54	
491	42	41	21,0	97,6	12,12	14,80	39	20,0	92,9	4,31	15,66	
526	41	37	19,0	90,2	11,24	11,89	34	17,4	82,9	3,64	13,87	
561	41	37	19,0	90,2	10,55	11,78	35	18,0	85,4	2,45	15,07	
596	39	36	18,5	92,3	11,44	12,96	34	17,4	87,2	4,27	16,22	
631	38	32	16,4	84,2	10,32	11,22	31	15,9	81,6	3,89	13,79	
666	38	32	16,4	84,2	12,15	13,59	30	15,4	79,0	4,39	16,57	
701	35	29	14,9	82,9	12,15	13,32	27	13,9	77,1	3,53	15,60	
736	33	24	12,3	72,7	11,18	13,14	23	11,8	69,7	2,76	14,45	
771	31	22	11,3	71,0	12,55	13,27	21	10,8	67,7	4,31	16,14	
806	29	23	11,8	79,3	9,94	12,34	21	10,8	72,4	4,08	12,80	
841	23	19	9,7	82,6	9,62	10,96	17	8,7	73,9	3,75	12,65	
876	20	14	7,2	70,0	11,22	16,98	13	6,7	65,0	5,13	19,77	
911	16	12	6,2	75,0	8,33	9,55	11	5,6	68,8	-0,87	12,38	

CIPN16 Skala obere Extremitäten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd Arm-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	12,38	15,42	9	4,6	69,2	4,23	18,81
981	11	7	3,6	63,6	3,40	4,53	6	3,1	54,6	-8,73	11,03
1016	6	5	2,6	83,3	6,67	9,28	5	2,6	83,3	-1,90	11,95
1051	6	4	2,1	66,7	11,90	20,76	4	2,1	66,7	10,71	21,78
1086	4	4	2,1	100	5,95	9,01	4	2,1	100,0	4,76	10,29
1121	4	4	2,1	100	5,00	10,00	4	2,1	100,0	3,81	11,02
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	-4,76	–
EoT	-	79	40,5	–	11,15	15,02	78	40,0	–	1,75	16,07

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16
deskriptive Auswertung für die Skala obere Extremitäten im Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CIPN16 Skala obere Extremitäten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm; N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	%	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	10,90	14,47	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	13,15	16,17	182	87,9	91,0	2,17	12,95
43	189	175	84,5	92,6	14,84	17,05	173	83,6	91,5	4,25	15,04
64	183	164	79,2	89,6	15,37	18,40	159	76,8	86,9	4,34	15,19
85	174	155	74,9	89,1	16,83	18,30	151	73,0	86,8	5,96	15,78
106	164	146	70,5	89,0	14,85	16,35	142	68,6	86,6	4,03	14,97
127	153	133	64,2	86,9	15,31	18,52	129	62,3	84,3	4,42	15,95
148	142	120	58,0	84,5	15,44	17,93	116	56,0	81,7	4,84	16,47
169	132	109	52,7	82,6	14,81	17,95	105	50,7	79,6	3,67	15,25
204	117	99	47,8	84,6	14,16	16,40	95	45,9	81,2	2,82	14,52
239	103	85	41,1	82,5	14,20	18,66	81	39,1	78,6	2,73	15,75
274	92	82	39,6	89,1	15,80	19,35	78	37,7	84,8	4,40	16,4
309	82	72	34,8	87,8	14,81	19,22	68	32,9	82,9	3,57	14,54
344	68	60	29,0	88,3	16,43	20,72	57	27,5	83,8	4,34	17,13
379	62	52	25,1	83,9	13,10	16,68	50	24,1	80,7	1,33	9,81
414	57	46	22,2	80,7	11,25	15,41	45	21,7	79,0	0,60	10,07
449	50	40	19,3	80,0	11,31	13,96	39	18,8	78,0	0,12	10,04
484	46	37	17,9	80,4	14,03	18,44	36	17,4	78,3	2,25	13,00
519	40	31	15,0	77,5	12,29	17,38	30	14,5	75,0	1,27	10,00
554	38	26	12,6	68,4	16,12	21,21	25	12,1	65,8	4,00	14,33
589	35	24	11,6	68,6	10,91	11,53	23	11,1	65,7	2,28	12,91
624	34	25	12,1	73,5	11,08	13,50	24	11,6	70,6	3,21	13,73
659	31	23	11,1	74,2	11,80	19,15	22	10,6	71,0	0,43	11,18
694	30	20	9,7	66,7	11,67	15,72	19	9,2	63,3	2,51	13,41
729	26	19	9,2	73,1	9,52	13,19	18	8,7	69,2	1,59	12,65
764	21	16	7,7	76,2	10,42	12,92	15	7,3	71,4	1,27	11,45
799	21	16	7,7	76,2	11,01	15,52	15	7,3	71,4	2,86	12,95

CIPN16 Skala obere Extremitäten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm; N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	%	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	9,52	14,55	12	5,8	66,7	1,59	14,55
869	16	10	4,8	62,5	12,86	16,66	9	4,4	56,2	6,88	10,94
904	11	9	4,4	81,8	12,17	16,69	8	3,9	72,7	6,55	11,92
939	8	6	2,9	75,0	7,94	13,01	5	2,4	62,5	7,62	12,42
974	7	6	2,9	85,7	8,73	12,92	5	2,4	71,4	8,57	11,86
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	9,52	16,50
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	9,52	16,50
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	0	65	31,4	–	20,98	21,64	65	31,4	–	8,23	16,87

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16
deskriptive Auswertung für die Skala untere Extremitäten im SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CIPN16 Skala untere Extremitäten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	191	98,0	98,0	12,20	13,98	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	12,46	11,83	171	87,7	91,0	0,74	12,66
71	176	157	80,5	89,2	12,51	11,00	152	78,0	86,4	1,10	13,03
106	155	139	71,3	89,7	15,37	13,98	135	69,2	87,1	4,76	15,38
141	133	120	61,5	90,2	16,06	13,63	115	59,0	86,5	5,52	15,69
176	118	106	54,4	89,8	15,30	13,82	101	51,8	85,6	5,13	15,74
211	101	91	46,7	90,1	17,34	17,04	88	45,1	87,1	6,06	18,38
246	86	78	40,0	90,7	15,78	14,80	76	39,0	88,4	5,39	16,15
281	80	73	37,4	91,3	15,21	15,98	71	36,4	88,8	4,85	17,75
316	74	66	33,9	89,2	15,99	17,36	64	32,8	86,5	5,41	19,11
351	68	58	29,7	85,3	17,35	19,31	56	28,7	82,4	8,01	22,07
386	60	51	26,2	85,0	15,45	15,82	49	25,1	81,7	6,07	19,80
421	54	46	23,6	85,2	12,39	14,15	44	22,6	81,5	3,34	19,98
456	46	41	21,0	89,1	12,87	14,38	39	20,0	84,8	5,66	14,37
491	42	41	21,0	97,6	14,17	14,53	39	20,0	92,9	7,19	16,07
526	41	37	19,0	90,2	12,13	14,50	34	17,4	82,9	4,75	16,37
561	41	37	19,0	90,2	14,49	17,08	35	18,0	85,4	7,76	18,56
596	39	36	18,5	92,3	14,71	14,99	34	17,4	87,2	7,92	17,46
631	38	32	16,4	84,2	12,95	16,31	31	15,9	81,6	7,36	17,05
666	38	32	16,4	84,2	15,81	17,69	30	15,4	79,0	8,90	21,40
701	35	29	14,9	82,9	15,49	18,25	27	13,9	77,1	8,92	21,62
736	33	24	12,3	72,7	12,35	14,62	23	11,8	69,7	5,78	18,44
771	31	22	11,3	71,0	19,19	22,49	21	10,8	67,7	14,51	23,55
806	29	23	11,8	79,3	16,28	22,29	21	10,8	72,4	12,46	23,87
841	23	19	9,7	82,6	14,84	16,81	17	8,7	73,9	10,89	18,50
876	20	14	7,2	70,0	20,01	22,45	13	6,7	65,0	16,10	23,40
911	16	12	6,2	75,0	18,81	28,95	10	5,1	62,5	17,36	31,04

CIPN16 Skala untere Extremitäten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	22,78	33,20	9	4,6	69,2	22,79	34,49
981	11	7	3,6	63,6	4,76	6,31	6	3,1	54,5	1,23	6,90
1016	6	5	2,6	83,3	9,17	9,40	5	2,6	83,3	8,43	10,40
1051	6	4	2,1	66,7	12,04	14,62	4	2,1	66,7	11,11	15,71
1086	4	4	2,1	100,0	6,08	7,35	4	2,1	100,0	5,16	8,51
1121	4	4	2,1	100,0	8,33	9,74	4	2,1	100,0	7,41	10,90
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	-3,70	–
EoT	–	79	40,5	–	15,74	15,06	78	40,0	–	4,53	13,35

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:

- Tag 0 = Baseline
- % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
- % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16
deskriptive Auswertung für die Skala untere Extremitäten im Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CIPN16 Skala untere Extremitäten												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
0	207	197	95,2	95,2	15,85	16,05	–	–	–	–	–	
22	200	186	89,9	93,0	16,16	15,08	182	87,9	91,0	0,58	13,25	
43	189	175	84,5	92,6	17,50	15,89	173	83,6	91,5	1,97	15,28	
64	183	164	79,2	89,6	19,19	18,16	160	77,3	87,4	3,82	15,71	
85	174	155	74,9	89,1	20,93	17,25	151	73,0	86,8	5,37	16,92	
106	164	146	70,5	89,0	20,22	17,57	142	68,6	86,6	4,68	17,28	
127	153	133	64,3	86,9	21,15	18,70	129	62,3	84,3	5,57	17,78	
148	142	120	58,0	84,5	20,77	18,64	116	56,0	81,7	4,93	15,88	
169	132	109	52,7	82,6	20,72	18,45	105	50,7	79,6	5,62	15,69	
204	117	99	47,8	84,6	19,30	16,19	95	45,9	81,2	3,29	15,76	
239	103	85	41,1	82,5	18,50	16,54	81	39,1	78,6	2,50	14,86	
274	92	82	39,6	89,1	20,64	18,42	78	37,7	84,8	4,61	15,82	
309	82	72	34,8	87,8	18,34	17,57	68	32,9	82,9	2,39	15,51	
344	68	60	29,0	88,2	20,86	19,59	57	27,5	83,8	3,95	15,37	
379	62	52	25,1	83,9	17,08	16,90	50	24,1	80,7	-0,23	11,91	
414	57	46	22,2	80,7	16,21	16,63	45	21,7	79,0	0,57	12,62	
449	50	40	19,3	80,0	15,35	15,57	39	18,8	78,0	-0,96	13,09	
484	46	37	17,9	80,4	18,40	17,76	36	17,4	78,3	2,51	14,05	
519	40	31	15,0	77,5	16,89	19,13	30	14,5	75,0	0,60	14,73	
554	38	26	12,6	68,4	19,48	20,18	25	12,1	65,8	3,06	17,72	
589	35	24	11,6	68,6	13,81	14,06	23	11,1	65,7	-0,76	17,36	
624	34	25	12,1	73,5	14,55	16,87	24	11,6	70,6	1,86	18,59	
659	31	23	11,1	74,2	13,45	18,58	22	10,6	71,0	-2,04	14,73	
694	30	20	9,7	66,7	12,82	16,78	19	9,2	63,3	-1,17	16,43	
729	26	19	9,2	73,1	14,40	16,11	18	8,7	69,2	0,82	19,26	
764	21	16	7,7	76,2	14,47	16,20	15	7,3	71,4	-1,82	17,26	
799	21	16	7,7	76,2	13,48	14,70	15	7,3	71,4	-2,04	17,56	

CIPN16 Skala untere Extremitäten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	13,85	18,47	12	5,8	66,7	-2,97	19,11
869	16	10	4,8	62,5	13,84	17,78	9	4,3	56,2	2,83	13,15
904	11	9	4,3	81,8	12,96	15,30	8	3,9	72,7	0,98	15,84
939	8	6	2,9	75,0	8,33	11,08	5	2,4	62,5	4,26	14,33
974	7	6	2,9	85,7	8,26	12,67	5	2,4	71,4	4,17	16,67
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100	11,11	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	26,25	22,69	65	31,4	–	11,21	18,80

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-43: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CIPN16		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit auswertbaren Daten aus dem CIPN20-Fragebogen, M		184	190
Skala Symptomatik obere Extremitäten	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate in Punkten/Woche	0,04	0,16
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate in Punkten/Woche (SE, [95 %-KI]; p-Wert)	-0,12 (0,04; [-0,19; -0,05]; 0,0007)	
Skala Symptomatik untere Extremitäten	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate in Punkten/Woche	0,06	0,20
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate in Punkten/Woche (SE, [95 %-KI]; p-Wert)	-0,13 (0,03; [-0,2; -0,07]; 0,0002)	
<p>Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021</p> <p>CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; M: Patienten mit auswertbaren Daten aus dem QLQ-CIPN20-Fragebogen; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; ; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik; SE: Standardfehler (Standard Error); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16 (Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CIPN16		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		N = 195	N = 207
Patienten mit auswertbaren Daten aus dem CIPN20-Fragebogen		191	197
Skala Symptomatik obere Extremitäten	Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (33,5)	92 (46,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	127 (66,5)	105 (53,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	23,43 [12,68; NA]	15,31 [5,78; 26,22]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0039	
Skala Symptomatik untere Extremitäten	Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (40,8)	91 (46,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	113 (59,2)	106 (53,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	11,50 [6,97; NA]	11,10 [5,32; 24,51]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,84 [0,62; 1,14]; 0,2544	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
CIPN16: modifizierter QLQ-CIPN20 mit 16 Fragen; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Anzahl Patienten mit Wert (Baselinewert und mind. 1 Nachfolgewert); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Die Auswertung des Fragebogens EORTC-QLQ-CIPN20 ergibt für die Skala Sensorik eine signifikant geringere PN-Symptomlast für Patienten im SVd-Studienarm als für Patienten im Vd-Studienarm. In der Skala Motorik zeigt sich ein späteres Eintreten der Verschlechterung in den motorischen PN-Symptomen im SVd-Studienarm gegenüber dem Vd-Studienarm. Autonome Symptome, bestimmt mit der Skala Autonomie, sind in beiden Studienarmen vergleichbar.

Für die Auswertung des EORTC-QLQ-CIPN20 im Studienverlauf wurden die Patienten in die Analyse eingeschlossen, die zum jeweiligen Studienzeitpunkt der EORTC-QLQ-CIPN20-Erhebung in der Studie behandelt wurden. Patienten wurden somit durchschnittlich 10,5 Monate beobachtet und entsprechend in die Analyse eingeschlossen. Aus der deskriptiven Datenauswertung des EORTC-QLQ-CIPN20 ergibt sich für die drei Skalen bis zu Tag 106 (ca. 3 Monate) eine Rücklaufquote der randomisierten Patienten von über 70 %, der vom IQWiG definierten Schwelle für fehlende Daten [25]. Bei Betrachtung der Patienten, die den Fragebogen noch ausfüllen konnten (d. h. noch in Behandlung waren) lag die Rücklaufquote im SVd-Studienarm bis Tag 946 (ca. 31 Monate) und im Vd-Studienarm bis Tag 519 (ca. 17 Monate) bei über 70 %.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 1156 Tagen im SVd-Studienarm bzw. 1184 Tagen im Vd-Studienarm lag die Rücklaufquote der Patienten in Behandlung bei mindestens 50 %. Daher kann grundsätzlich von einer validen Datenlage für die Auswertung des EORTC-QLQ-CIPN20 ausgegangen werden.

Zu Studienbeginn lag der Wert der Skala Sensorik im SVd-Studienarm mit durchschnittlich 11,7 Punkten etwas unter dem mittleren Wert von 13,87 Punkten im Vd-Studienarm. D. h. die Belastung der Patienten durch sensorische Symptome war im SVd-Studienarm geringer. Im Verlauf erhöhten sich die Mittelwerte im Vd-Studienarm auf bis zu 21 Punkte, im SVd-Studienarm auf maximal 17 Punkte. Trotz der hohen Standardabweichungen von über 10 Punkten, ergibt sich ein deutlicher Vorteil der Selinexor-Behandlung in der kontinuierlichen Auswertung: die geschätzte wöchentliche Änderungsrate beträgt 0,03 Punkte/Woche im SVd-Studienarm und 0,17 Punkte/Woche im Vd-Studienarm. Die Differenz der wöchentlichen Änderungsrate von -0,14 Punkten/Woche zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant zugunsten von SVd (p-Wert: annähernd 0). Aus der Responderanalyse ergibt sich für 65 Patienten im SVd-Studienarm (von 191 Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; 34 %) und 88 Patienten im Vd-Studienarm (von 197 Patienten; 45 %) eine klinisch relevante Verschlechterung in der Skala Sensorik (erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod). Die mediane Zeit bis zu dieser ersten Verschlechterung betrug für die Patienten im SVd-Studienarm ca. 23 Monate und im Vd-Studienarm 19 Monate. Sensorische PN-Symptome treten somit im SVd-Studienarm deutlich später auf als im Vd-Studienarm. Das Risiko für die sensorischen PN-Symptome kann durch die Behandlung mit SVd im Vergleich zu Vd um 35,0 % signifikant reduziert werden (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,47; 0,9]; 0,0092).

Für die Skala Motorik lag der Mittelwert zu Studienbeginn im SVd-Studienarm mit 11,33 Punkten etwas niedriger als der im Vd-Studienarm mit 13,45 Punkten. Die geschätzte wöchentliche Änderungsrate für den SVd-Studienarm betrug 0,08 Punkte/Woche, für den Vd-Studienarm 0,16 Punkte/Woche. Daraus ergibt sich eine signifikante Differenz der wöchentlichen Änderungsrate von -0,09 Punkte/Woche zwischen den Studienarmen (SE, [95%-KI]: 0,03; [-0,15; -0,02]; p = 0,0153). Diese Differenz zeigt auch für die Skala Motorik einen deutlichen Vorteil der Selinexor-Behandlung. Aus der Responderanalyse ergibt sich für 71 Patienten im SVd-Studienarm (von 191 Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; 37,2 %) und 80 Patienten im Vd-Studienarm (von 197 Patienten; 40,6 %) eine klinisch relevante Verschlechterung in der Skala Motorik (erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod). Die mediane Zeit bis zu dieser ersten Verschlechterung betrug für die Patienten im SVd-Studienarm ca. 19,6 Monate und im Vd-Studienarm 21 Monate. Das Auftreten motorischer PN-Symptome ist somit in den Studienarmen vergleichbar. Das Risiko für die motorischen PN-Symptome kann durch die Behandlung mit Selinexor um 17,0 % reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,6; 1,14]; p = 0,2433). Daraus ergibt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit SVd gegenüber Vd.

Für die Skala Autonomie lag der Mittelwert zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei ca. 16 Punkten (SVd: 16,17; Vd: 16,16 Punkte). Die geschätzte wöchentliche Änderungsrate ist für beide Studienarme gering (SVd: 0,09; Vd: 0,06 Punkte/Woche). Es ergibt sich eine sehr geringe Differenz der wöchentlichen Änderungsrate von 0,03 Punkten/Woche (SE, [95 %-KI]: 0,04; [-0,06; 0,11]; $p = 0,5296$). Die beiden Studienarme sind vergleichbar. Aus der Responderanalyse ergibt sich für 128 Patienten im SVd-Studienarm (von 190 Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; 67,4 %) und 127 Patienten im Vd-Studienarm (von 196 Patienten; 64,8 %) eine klinisch relevante Verschlechterung in der Skala Autonomie (erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod). Die mediane Zeit bis zu dieser ersten Verschlechterung betrug für die Patienten im SVd-Studienarm ca. 3,5 Monate und im Vd-Studienarm 2,8 Monate. Autonome PN-Symptome treten demnach in beiden Studienarmen gleich häufig und frühzeitig auf. Das Risiko für autonome PN-Symptome ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,73; 1,21]; $p = 0,649$). Da die Fragen der Skala Autonomie (und zum Hörverlust) des EORTC-QLQ-CIPN20 entsprechend der Modifikation zu CIPN16 [24] eine geringere Relevanz gegenüber den Fragen der Skalen Sensorik und Motorik haben, wird die PN-Symptomatik primär mit den Skalen Sensorik und Motorik beurteilt.

Die zusätzliche Auswertung des EORTC-QLQ-CIPN20, bei der verstorbene Patienten zensiert wurden, ergab vergleichbare Ergebnisse. In der Skala Motorik ist die mediane Zeit bis zum Ereignis etwas verlängert (SVd: ca. 22 Monate, Vd: ca. 28,5 Monate). Die Gesamteinschätzung ändert sich dadurch aber nicht.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der Skalen Sensorik und Motorik die Annahme, dass die teils irreversible, langfristige Nebenwirkung Periphere Neuropathie bei der kombinierten Gabe mit Selinexor signifikant gemindert werden kann. Diese Reduktion zeigt einen patientenrelevanten und klinisch relevanten Vorteil von Selinexor gegenüber der alleinigen Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason. Außerdem ist der Einsatz der 3-Wirkstoff-Kombination somit nicht durch die sonst erhöhte Gefahr der bleibenden PN limitiert.

Die zusätzliche Auswertung der Daten des EORTC-QLQ-CIPN20 entsprechend der modifizierten Fragebogenversion CIPN16 bekräftigt ebenfalls die reduzierte PN-Symptomlast durch Selinexor. In der CIPN16-Auswertung wurden 4 Items aus dem Fragebogen ausgeschlossen (die der Skala Autonomie und Hörverlust) und die verbliebenen Items in die beiden Skalen obere Extremitäten und untere Extremitäten eingeteilt. Die Skala Autonomie und das Item Hörverlust wurden aufgrund geringer Item-zu-Item-Korrelation ausgeschlossen [24]. Diese geringe Korrelation spricht für eine schlechtere Übereinstimmung mit den anderen Items. Die Fragen der Skala Autonomie und zum Hörverlust des Fragebogens EORTC-QLQ-CIPN20 haben demnach eine geringere Relevanz gegenüber den Fragen der Skalen Sensorik und Motorik.

Der mittlere Baselinewert der Skala Symptomatik obere Extremitäten lag für beide Studienarme bei ca. 10 Punkten. Im Studienverlauf blieb der Mittelwert für den SVd-Studienarm relativ stabil. Im Vd-Studienarm zeigten sich im Studienverlauf Werte von bis zu 16,8 Punkten, was auf eine Verschlechterung der motorischen und sensorischen PN-Symptomatik der oberen Extremitäten hindeutet. Für die Skala Symptomatik untere Extremitäten ergibt sich im SVd-Studienarm ein mittlerer Baseline-Wert von ca. 12 Punkten, im Vd-Studienarm von knapp 16 Punkten. Der Mittelwert erhöht sich für beide Studienarme zeitweise und sank dann wieder ab. Die hohe Standardabweichung deutet auf sehr hohe individuelle Unterschiede zwischen den Patienten hin.

Für beide Skalen ergeben sich aus der kontinuierlichen Auswertung für den SVd-Studienarm geringere geschätzte wöchentliche Änderungsrate gegenüber dem Vd-Studienarm. Die Differenz der wöchentlichen Änderungsrate beträgt -0,12 Punkte/Woche für die oberen Extremitäten bzw. -0,13 Punkte/Woche für die unteren Extremitäten. Beide Differenzen sind statistisch signifikant ($p < 0,05$), so dass eine deutliche Reduktion der PN-Symptomatik der oberen und der unteren Extremitäten durch Selinexor erreicht werden kann.

Aus der Auswertung der beantworteten EORTC-QLQ-CIPN20-Fragen entsprechend der CIPN16-Einteilung ergibt sich aus den Responderanalysen bis zum Ereignis erste klinisch relevante Verschlechterung (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod) ein signifikanter Vorteil für die PN-Symptomatik der oberen Extremitäten und ein numerischer Vorteil für die unteren Extremitäten. Eine klinisch relevante Verschlechterung in der PN-Symptomatik der oberen Extremitäten erlitten im SVd-Studienarm deutlich weniger Patienten (64 Patienten von 191; 33,5 %) als im Vd-Studienarm (92 Patienten von 197; 46,7 %). Die Symptome traten im SVd-Studienarm wesentlich später ein als im Vd-Studienarm (mediane Zeit bis Ereignis: SVd: 23,43 Monate; Vd: 15,31 Monate). Das Risiko für eine erste klinisch relevante Verschlechterung in der PN-Symptomatik der oberen Extremitäten kann somit durch die Behandlung mit Selinexor signifikant um 38 % reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; $p = 0,0039$). Eine klinisch relevante Verschlechterung in der PN-Symptomatik der unteren Extremitäten erlitten etwas weniger Patienten im SVd-Studienarm (78 von 191; 40,8 %) als im Vd-Studienarm (91 von 197; 46,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist für beide Studienarme ähnlich.

Die oberen Extremitäten sind stärker innerviert und haben diffizilere Aufgaben als die unteren Extremitäten. Symptome in den oberen Extremitäten werden daher durch die Patienten stärker wahrgenommen bzw. schränken den Patienten stärker ein. Der signifikante Vorteil für die PN-Symptomatik der oberen Extremitäten durch die Behandlung mit Selinexor in der Auswertung der CIPN16-Einteilung untermauert somit die Ergebnisse der originalen EORTC-QLQ-CIPN20-Auswertung hinsichtlich der patientenrelevanten Reduktion der PN-Symptomatik durch Selinexor.

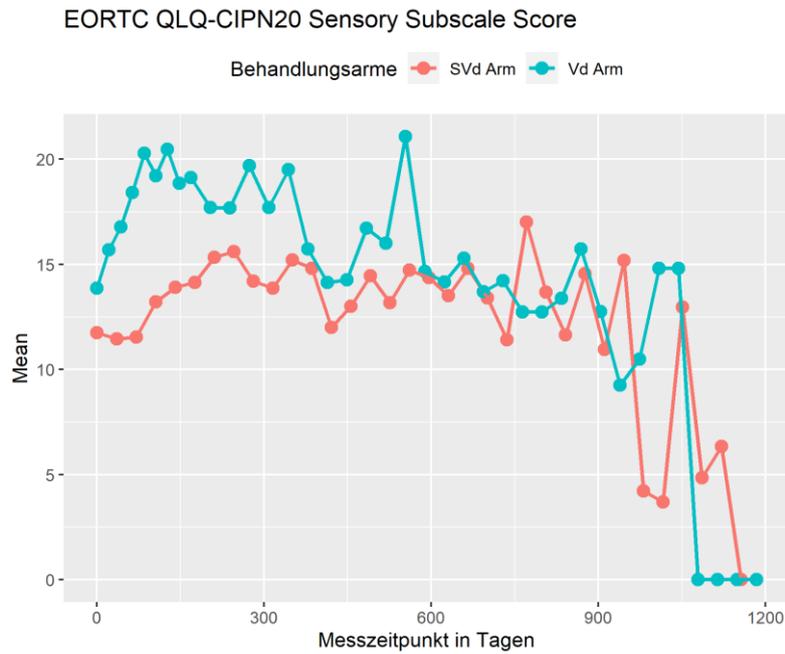


Abbildung 4-8: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Sensorik über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

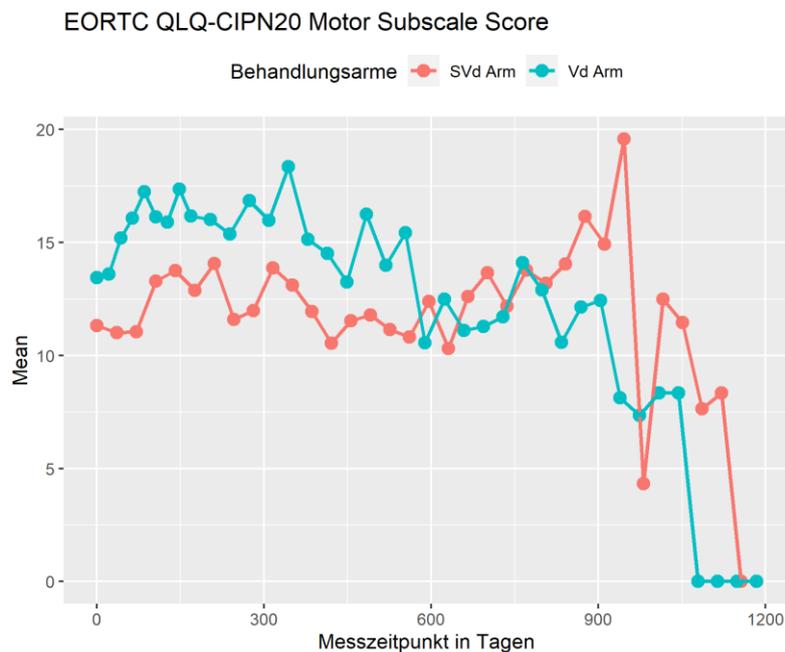


Abbildung 4-9: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Motorik über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

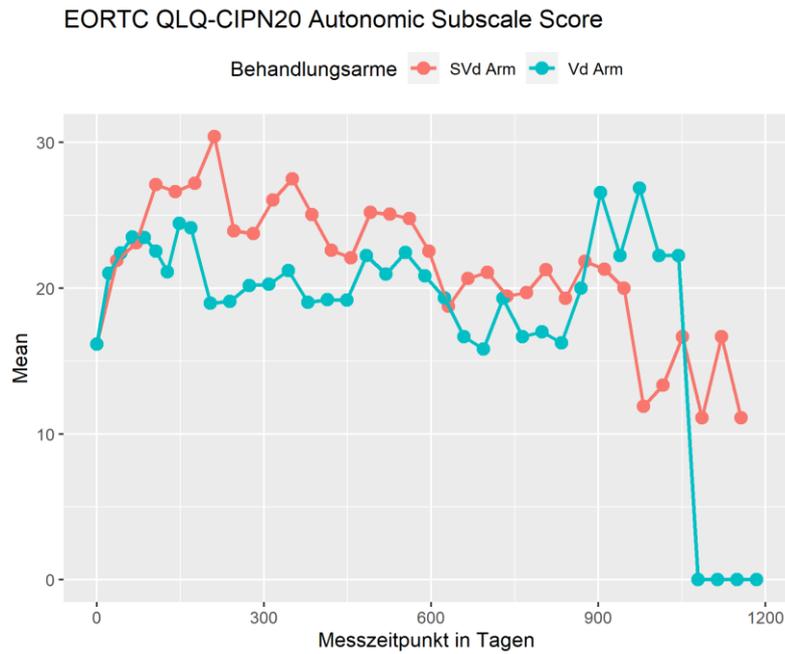


Abbildung 4-10: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

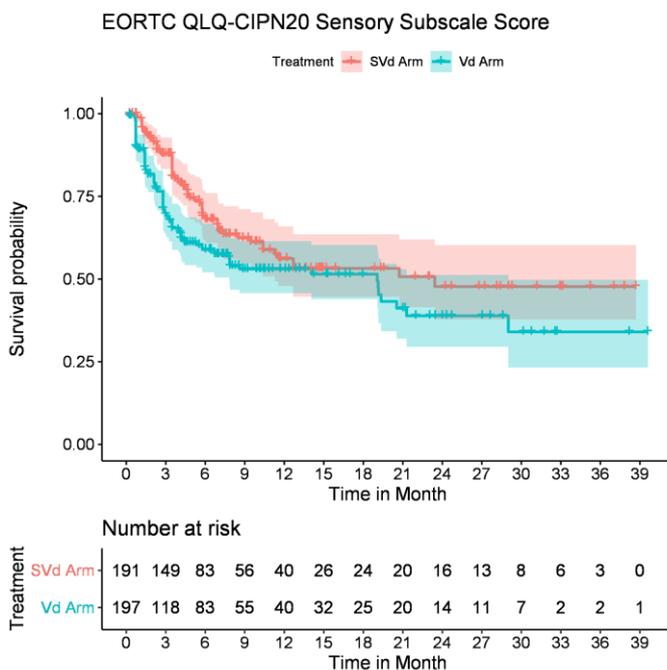


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala Sensorik (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

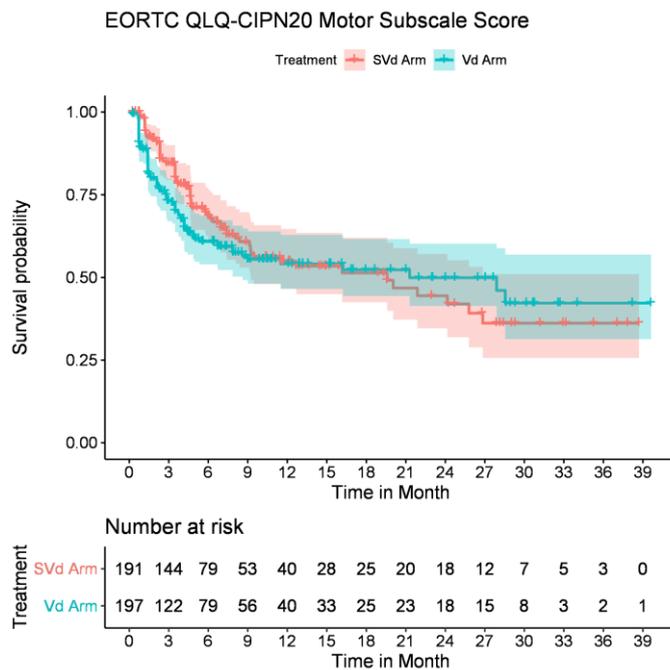


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala Motorik (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

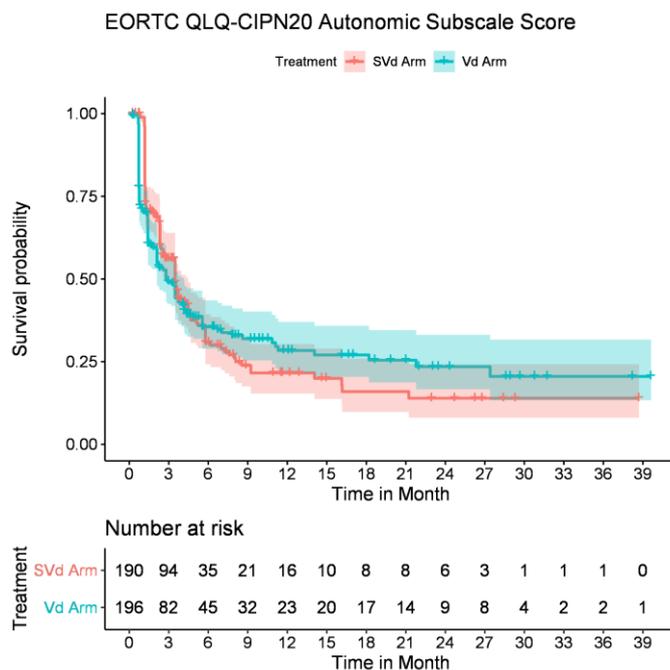


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Responderanalyse bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala Autonomie (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

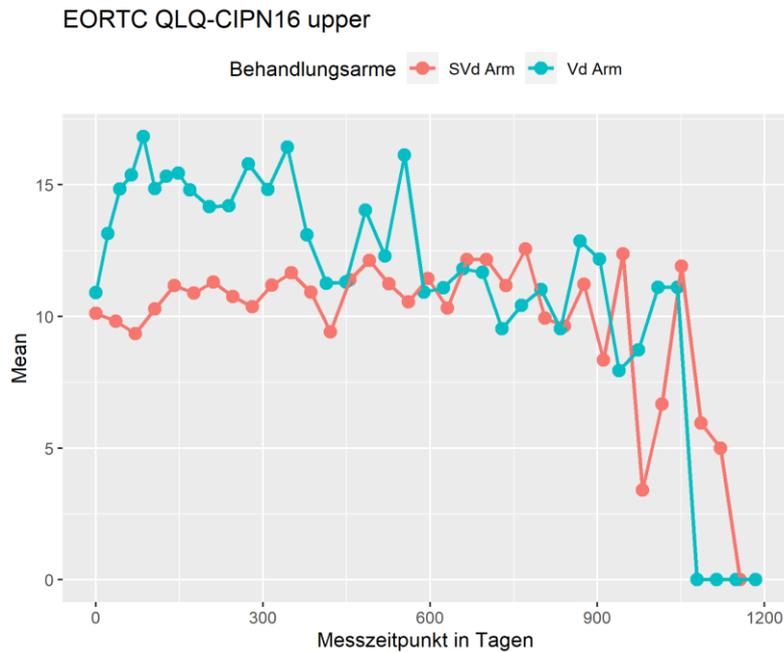


Abbildung 4-14: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, Mittelwerte der Skala Symptomatik obere Extremitäten – über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

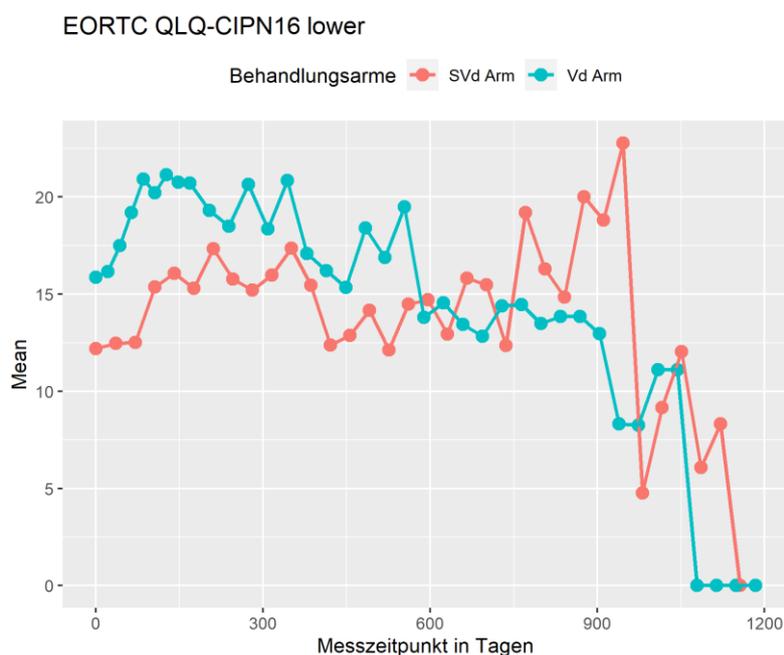


Abbildung 4-15: Darstellung der Mittelwerte des EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, Mittelwerte der Skala Symptomatik untere Extremitäten – über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

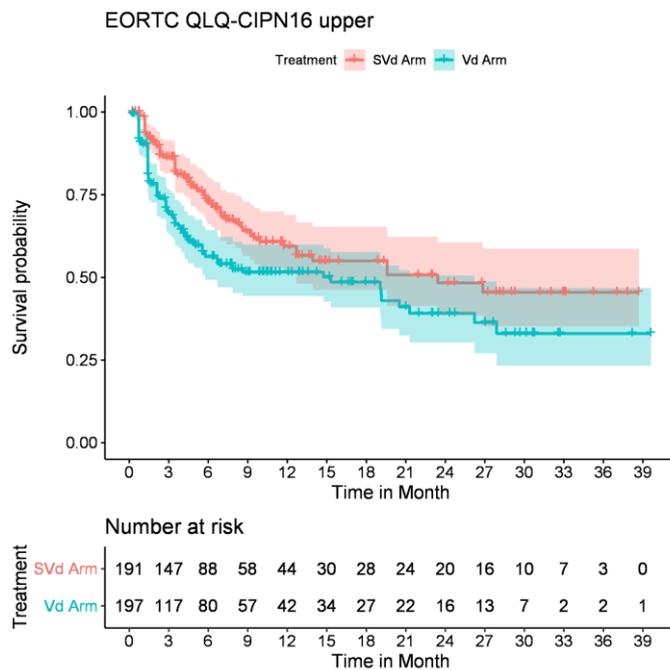


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, erste Verschlechterung in der Skala Symptome obere Extremitäten (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

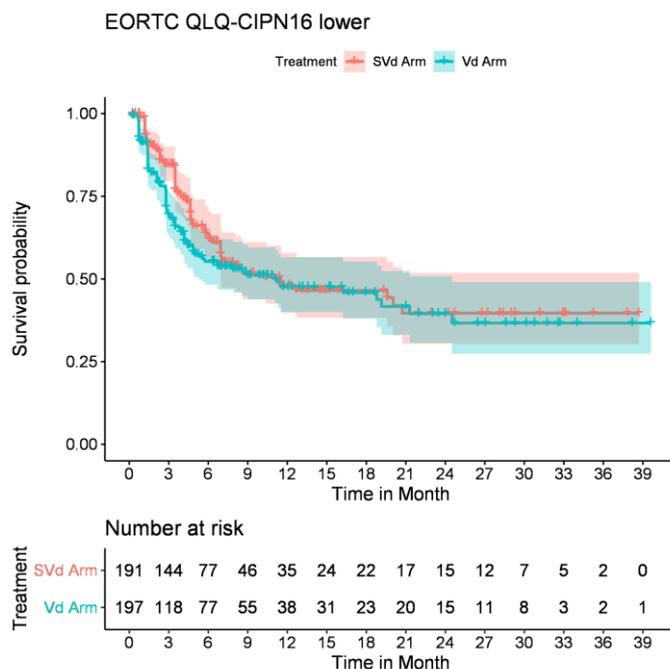


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20 – Sensitivitätsanalyse CIPN16, erste Verschlechterung in der Skala Symptome untere Extremitäten (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Kapitel 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)

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 EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Dieser Endpunkt ist operationalisiert durch eine visuelle Analogskala mit einer Skalenbreite von 0 – 100 Punkten. Der Patient bewertet seinen empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand auf dieser Skala, indem er eine Markierung an der entsprechenden Stelle setzt. 0 Punkte stehen für den schlechtmöglichen und 100 Punkte für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der Fragebogen wurde während des Screenings vor Studienbeginn, an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (d. h. für den SVd-Studienarm alle 5 Wochen; für den Vd-Studienarm alle 3 Wochen für die ersten 8 Zyklen, danach alle 5 Wochen) und zur Studienendvisite ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der EQ-5D-VAS zum Datenschnitt vom 15.02.2021 wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M, ○ Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten), ○ Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten), ○ Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit, • kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M, • Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit) [95 %-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit, • Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%), ○ Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), ○ Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), ○ HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige

Studie	Operationalisierung
	PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), <ul style="list-style-type: none"> ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. ○ Als Sensitivitätsanalyse wurden die Ereigniszeitanalyse mit Zensierung bei Tod durchgeführt.
EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (entspricht Patienten in Behandlung); n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; PI: Proteasominhibitor; R-ISS: Revised International Staging System; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim EQ-5D-VAS handelt es sich um die visuelle Analogskala des Fragebogens EQ-5D, mit der Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand einschätzen können.

Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Einen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, stellt die Erhebung zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Studienarmen – entsprechend der Behandlungszyklen – dar.

Im SVd-Studienarm beurteilten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS jeweils an Tag 1 der 5-Wochen-Zyklen und im Vd-Studienarm jeweils an Tag 1 der 3-Wochen-Zyklen aus (nach Zyklus 8 auch im Vd-Studienarm – entsprechend der Behandlung – jeweils an Tag 1 im 5-Wochen-Zyklus). Da die Analyse der EQ-5D-VAS für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt wurde, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten der randomisierten Patienten lagen bis 3,5 Monate bei über 70 %, die Rücklaufquoten der Patienten in Behandlung lagen bis mindestens 17 Monate bei > 70 % und bis zum Ende der Behandlungen nach ca. 3 Jahren bei mindestens 50 % (siehe Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48). Dies spricht für eine hohe Ergebnissicherheit.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – deskriptive Auswertung für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-VAS											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm; N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	66,77	20,13	–	–	–	–	–
36	188	174	89,2	92,6	67,57	18,22	171	87,7	91,0	-0,30	17,16
71	176	156	80,0	88,6	67,65	19,17	153	78,5	86,9	0,14	17,49
106	155	139	71,3	89,7	66,26	19,06	137	70,3	88,4	-1,75	17,58
141	133	119	61,0	89,5	66,63	18,72	116	59,5	87,2	-0,11	17,13
176	118	104	53,3	88,1	67,32	16,65	102	52,3	86,4	1,23	16,48
211	101	91	46,7	90,1	67,01	19,89	89	45,6	88,1	0,02	17,90
246	86	78	40,0	90,7	67,56	19,07	76	39,0	88,4	0,66	17,78
281	80	72	36,9	90,0	65,75	18,79	70	35,9	87,5	-2,04	15,24
316	74	66	33,9	89,2	64,85	20,37	64	32,8	86,5	-1,20	16,52
351	68	57	29,2	83,8	66,16	19,58	55	28,2	80,9	-2,20	18,40
386	60	51	26,1	85,0	70,80	18,86	49	25,1	81,7	1,71	20,31
421	54	46	23,6	85,2	69,80	15,80	45	23,1	83,3	-0,58	18,78
456	46	40	20,5	87,0	70,98	17,69	38	19,5	82,6	-0,05	18,84
491	42	40	20,5	95,2	70,93	18,89	38	19,5	90,5	1,97	20,60
526	41	37	19,0	90,2	70,38	15,29	35	18,0	85,4	0,91	19,54
561	41	37	19,0	90,2	69,89	17,82	35	18,0	85,4	0,03	19,21
596	39	36	18,5	92,3	71,92	14,25	34	17,4	87,2	2,71	18,16
631	38	32	16,4	84,2	71,59	16,44	31	15,9	81,6	1,81	16,17
666	38	32	16,4	84,2	72,22	13,77	30	15,4	79,0	2,70	15,85
701	35	29	14,9	82,9	72,62	13,71	27	13,9	77,1	3,93	18,32
736	33	24	12,3	72,7	73,08	12,49	23	11,8	69,7	1,91	18,54
771	31	22	11,3	71,0	73,27	13,71	21	10,8	67,7	4,62	19,56
806	29	23	11,8	79,3	73,61	12,30	21	10,8	72,4	3,24	18,95
841	23	19	9,7	82,6	73,00	13,16	17	8,7	73,9	3,06	19,05
876	20	14	7,2	70,0	75,14	12,90	13	6,7	65,0	7,08	18,75
911	16	12	6,2	75,0	75,00	12,97	11	5,6	68,8	3,18	18,20
946	13	10	5,1	76,9	73,60	13,23	9	4,6	69,2	5,67	20,44
981	11	7	3,6	63,6	83,57	8,02	6	3,1	54,5	8,33	11,25
1016	6	5	2,6	83,3	69,40	20,54	5	2,6	83,3	-8,60	17,31

EQ-5D-VAS											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm; N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
1051	6	4	2,1	66,7	73,75	18,87	4	2,1	66,7	-11,25	25,94
1086	4	4	2,1	100,0	76,75	15,88	4	2,1	100,0	-8,25	20,39
1121	4	4	2,1	100,0	76,75	14,22	4	2,1	100,0	-8,25	19,97
1156	2	1	0,5	50,0	80,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	79	40,5	–	63,39	21,58	78	40,0	–	-5,85	18,85

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (entspricht Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – deskriptive Auswertung für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-VAS											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline (Tag 0)				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	66,56	17,91	–	–	–	–	–
22	200	185	89,4	92,5	67,96	17,81	180	87,0	90,0	0,76	14,39
43	189	176	85,0	93,1	66,14	18,03	173	83,6	91,5	-0,81	13,47
64	183	163	78,7	89,1	65,43	18,71	159	76,8	86,9	-1,64	15,22
85	174	155	74,9	89,1	65,38	17,48	151	73,0	86,8	-2,08	15,29
106	164	146	70,5	89,0	66,33	17,98	142	68,6	86,6	-1,20	16,08
127	153	134	64,7	87,6	66,95	17,72	130	62,8	85,0	-0,43	16,85
148	142	120	58,0	84,5	66,39	17,93	116	56,0	81,7	0,22	17,49
169	132	108	52,2	81,8	67,25	18,92	104	50,2	78,8	0,12	19,09
204	117	99	47,8	84,6	67,97	15,76	96	46,4	82,0	2,11	15,65
239	103	86	41,5	83,5	69,36	15,72	82	39,6	79,6	3,34	15,16
274	92	82	39,6	89,1	67,82	16,18	78	37,7	84,8	1,92	15,95
309	82	72	34,8	87,8	69,57	15,90	68	32,9	82,9	3,06	14,71
344	68	60	29,0	88,2	67,92	16,38	56	27,0	82,4	2,32	14,88
379	62	52	25,1	83,9	69,42	14,85	49	23,7	79,0	3,24	13,14
414	57	46	22,2	80,7	69,46	14,83	44	21,3	77,2	1,91	14,35
449	50	41	19,8	82,0	69,44	16,07	40	19,3	80,0	1,88	15,65
484	46	37	17,9	80,4	69,05	16,19	36	17,4	78,3	2,75	14,77
519	40	31	15,0	77,5	70,90	14,66	30	14,5	75,0	5,83	14,79
554	38	26	12,6	68,4	66,42	15,08	25	12,1	65,8	1,76	13,29
589	35	24	11,6	68,6	67,21	15,68	23	11,1	65,7	2,26	15,32
624	34	25	12,1	73,5	69,40	15,02	24	11,6	70,6	3,42	15,40
659	31	23	11,1	74,2	69,30	15,88	22	10,6	71,0	3,45	17,06
694	30	20	9,7	66,7	71,90	13,84	19	9,2	63,3	5,00	16,46
729	26	20	9,7	76,9	66,90	15,27	19	9,2	73,1	1,58	18,11
764	21	16	7,7	76,2	71,06	13,22	15	7,3	71,4	7,27	18,48
799	21	16	7,7	76,2	69,81	15,25	15	7,3	71,4	5,60	16,86
834	18	13	6,3	72,2	73,62	8,75	12	5,8	66,7	11,58	14,34
869	16	10	4,8	62,5	70,80	11,63	9	4,4	56,3	5,00	8,28

EQ-5D-VAS											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline (Tag 0)				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
904	11	9	4,4	81,8	70,89	13,07	8	3,9	72,7	1,88	8,82
939	8	6	2,9	75,0	69,83	13,86	5	2,4	62,5	0,20	8,29
974	7	6	2,9	85,7	69,67	11,08	5	2,4	71,4	0,40	11,22
1009	5	3	1,5	60,0	73,33	11,55	3	1,5	60,0	-6,00	8,54
1044	3	3	1,5	100,0	75,00	8,66	3	1,5	100,0	-4,33	6,03
1079	3	2	1,0	66,7	82,50	3,54	2	1,0	66,7	1,00	1,41
1114	2	2	1,0	100,0	80,00	0,00	2	1,0	100,0	-1,50	4,95
1149	2	2	1,0	100,0	82,50	3,54	2	1,0	100,0	1,00	8,49
1184	1	1	0,5	100,0	85,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	64	30,9	–	62,63	19,13	62	30,0	–	-6,21	19,9

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (entspricht Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-49: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-VAS	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	190
Geschätzte wöchentliche Änderungsrate in Punkte/Woche	-0,07	-0,07
Differenz der wöchentlichen Änderungsrate in Punkte/Woche (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	< 0,01 (0,03; [-0,06; 0,05]; 0,8816)	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert N: Gesamtzahl Patienten; SE: Standardabweichung (Standard Error); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-50: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Responderanalyse bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-VAS Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Patienten mit Wert, M	192	197
Patienten mit Ereignis, n (%)	104 (54,2)	98 (49,8)
Zensierte Patienten, n (%)	88 (45,8)	99 (50,2)
Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	7,00 [4,7; 11,53]	9,07 [4,44; 16,23]
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,08 [0,82; 1,43]; 0,5815	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Anzahl Patienten mit Wert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten in der Studie BOSTON, bewertet mittels der EQ-5D-VAS, ist für beide Studienarme vergleichbar moderat. Dies zeigt sich in der deskriptiven und kontinuierlichen Datenauswertung, sowie in der Responderanalyse.

Aus der deskriptiven Datenauswertung ergibt sich bis zu Tag 106 (ca. 3 Monate) eine Rücklaufquote der randomisierten Patienten von über 70 %. Bei Betrachtung der Patienten, die den Fragebogen noch ausfüllen konnten (d. h. noch in Behandlung) lag die Rücklaufquote im SVd-Studienarm bis Tag 946 (ca. 31 Monate) und im Vd-Studienarm bis Tag 519 (ca. 17 Monate) bei über 70 %. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 1156 Tagen im SVd-Studienarm bzw. 1184 Vd-Studienarm lag die Rücklaufquote der Patienten in Behandlung bei mindestens 50 %, so dass die Auswertung eine hohe Aussagekraft hat.

Zu Studienbeginn lag der EQ-5D-VAS-Score für beide Studienarme gleichauf bei durchschnittlich ca. 67 Punkten (SVd: 66,77; Vd: 66,56). Für alle Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten, veränderten sich die Mittelwerte für eine max. Behandlungsdauer von bis zu ca. 3 Jahren kaum (max. Änderung zu Baseline -11,25 Punkte im SVd-Studienarm zu Tag 1051 und 11,58 Punkte zu Tag 834 im Vd-Studienarm bei jeweils hoher Standardabweichung > 10) und der Gesundheitszustand blieb stabil.

Da der Gesundheitszustand über einen langen Zeitraum stabil war, ist die geschätzte wöchentliche Änderungsrate in der kontinuierlichen Datenauswertung annähernd 0 Punkte/Woche. Die Änderungsrate liegt für beide Studienarme bei -0,07 Punkte/Woche. Zwischen den Studienarmen besteht kein Unterschied. Die Differenz der wöchentlichen Änderungsrate ist somit < 0,01 Punkte/Woche (SE; [95 %-KI]: 0,03; [-0,06; 0,05]; p = 0,8816).

Trotz des durchschnittlich stabilen Gesundheitszustandes verschlechterte er sich bei der Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen im Studienverlauf. Aus der Responderanalyse ergibt sich für 104 Patienten im SVd-Studienarm (von 192 Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; 54 %) und 98 Patienten im Vd-Studienarm (von 197 Patienten; 50 %) eine klinisch relevante Verschlechterung im EQ-5D-VAS-Score (Verschlechterung um mindestens 15 Punkte). Die mediane Zeit bis zu dieser Verschlechterung betrug für die Patienten im SVd-Studienarm 7 Monate und im Vd-Studienarm 9,07 Monate. Der allgemeine Gesundheitszustand ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar und kann im Median bis zu 7 Monate stabil gehalten werden (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,82; 1,43]; p = 0,5815).

Zusammenfassend ergibt sich aus der Auswertung der EQ-5D-VAS für die Patienten beider Studienarme der Studie BOSTON ein vergleichbar moderater allgemeiner Gesundheitszustand, der im Median bis zu 7 Monate und für die noch behandelten Patienten bis zu 3 Jahre stabil gehalten werden kann.

Die zusätzliche Auswertung der EQ-5D-VAS, bei der verstorbene Patienten zensiert wurden, ergab vergleichbare Ergebnisse zu der Analyse, in der der Tod als konkurrierendes Risiko mit einbezogen wurde. Da sich die mediane Zeit in beiden Studienarmen um ca. 2 Monate verlängert, bestätigt sich die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme.

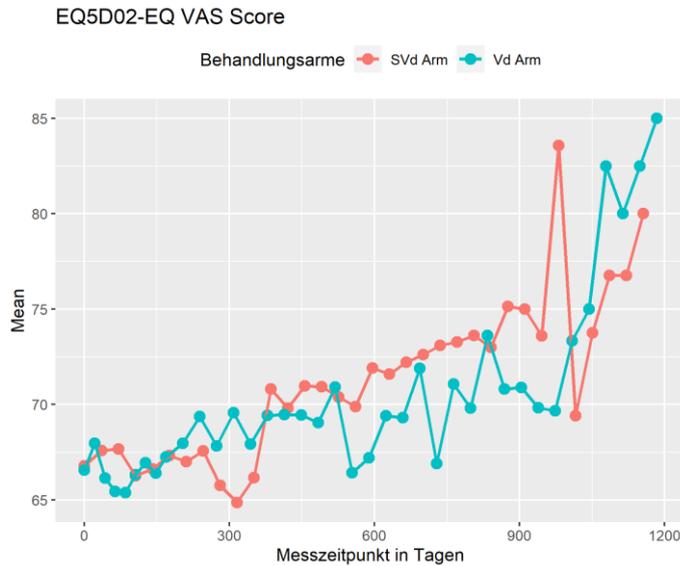


Abbildung 4-18: Darstellung der Mittelwerte der EQ-5D-VAS über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

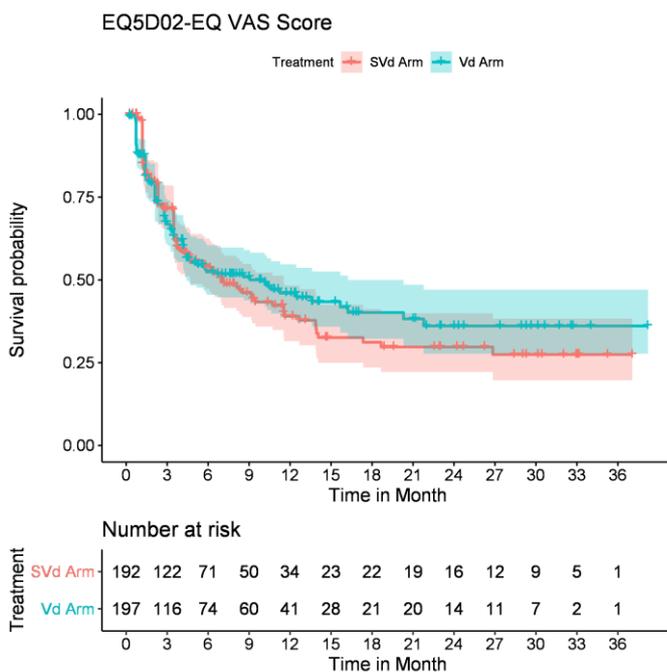


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven zur EQ-5D-VAS – Responderanalyse

Verschlechterung um mindestens 15 Punkte

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Kapitel 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Der EORTC-QLQ-C30 umfasst sowohl Symptomskalen und -items als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Vom Patienten werden die Fragen der Symptom-, beziehungsweise Funktionsskalen und Symptomitems mit 1 bis 4 für „überhaupt nicht“ bis „sehr“ beantwortet. Die Fragen bezüglich des globalen Gesundheitszustands und der Lebensqualität werden dagegen von 1 bis 7 von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ beantwortet. Aus den Ergebnissen der Fragen wird je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score der Skalen und die Scores der Einzelitems werden mittels einer linearen Transformation auf eine 0 – 100 Skala normiert. Die lineare Transformation wird so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion, ein hoher Score auf den übrigen Skalen oder Einzelitems einer hohen Symptomlast entspricht [32]. Fehlende Daten wurden wie im Scoring-Manual beschrieben behandelt [32]: Der Raw Score wurde nur wie oben beschrieben berechnet, wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala (zum Beispiel 3 von 6, oder 4 von 5 Fragen) beantwortet worden waren. Daraus folgt auch, dass Werte von fehlenden Einzelitems nicht bestimmt worden sind.</p> <p>Patienten in der Studie BOSTON haben den Fragebogen während des Screenings vor Studienbeginn, an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (d. h. für den SVd-Studienarm (Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) alle 5 Wochen; für den Vd-Studienarm (Bortezomib in Kombination mit Dexamethason) alle 3 Wochen für die ersten 8 Zyklen, danach alle 5 Wochen) und im Rahmen der Studienendvisite ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.</p> <p>Im vorliegenden Abschnitt werden die Symptomskalen und -items betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue, ○ Übelkeit/Erbrechen, ○ Schmerz, • Symptomitems: <ul style="list-style-type: none"> ○ Appetitverlust, ○ Diarrhö, ○ Dyspnoe,

- Obstipation,
- Insomnie,
- finanzielle Schwierigkeiten.

Die Daten des Datenschnitts vom 15.02.2021 wurden wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:

- Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala bzw. Item:
 - Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M,
 - Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
 - Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten),
 - Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit,
- kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala bzw. Item:
 - Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M,
 - Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit) [95%-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit,
- Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala bzw. Item; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert
 - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%),
 - Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%),
 - Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode),
 - HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet),
 - KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.

Als Sensitivitätsanalysen wurden die Ereigniszeitanalysen mit Zensierung bei Tod durchgeführt.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (entspricht Patienten in Behandlung); n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; PI: Proteasom-inhibitor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); R-ISS: Revised International Staging System; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Patienten, die unter onkologischen Erkrankungen leiden, ihre allgemeine Symptomatik und Lebensqualität einschätzen können (nicht Myelom-spezifisch). Die drei Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen und Schmerz, sowie die sechs einzelnen Symptomitems Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie, und finanzielle Schwierigkeiten des EORTC-QLQ-C30 werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die fünf Funktionsskalen Physis, Rollen, Emotionen, Soziales und Kognition, sowie die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität werden der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der patientenberichteten Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso besteht als sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, dass die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 in den beiden Studienarmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde. So wurde der EORTC-QLQ-C30 im SvD-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-C30 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dennoch wurde die Analyse des EORTC-QLQ-C30 für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts liegen auch nicht vor. Die Rücklaufquoten der randomisierten Patienten lagen für alle Symptomskalen und -items bis 3,5 Monate bei über 70 %, die Rücklaufquoten der Patienten in Behandlung lagen bis mindestens 17 Monate bei > 70 % und bis zum Ende der Behandlungen nach ca. 3 Jahren bei mindestens 50 % (siehe Tabelle 4-53 bis Tabelle 4-70). Dies spricht für eine hohe Ergebnis-sicherheit.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die Symptomskalen und -items des EORTC-QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Fatigue für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	35,59	22,87	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	39,33	22,10	173	88,7	92,0	4,43	22,91
71	176	156	80,0	88,6	38,11	22,97	153	78,5	86,9	4,07	22,29
106	155	139	71,3	89,7	40,13	22,99	136	69,7	87,7	7,27	26,13
141	133	120	61,5	90,2	38,61	21,89	117	60,0	88,0	4,08	24,96
176	118	106	54,4	89,8	36,11	22,29	104	53,3	88,1	2,94	24,23
211	101	90	46,1	89,1	36,91	23,37	89	45,6	88,1	4,62	24,95
246	86	78	40,0	90,7	36,47	25,32	77	39,5	89,5	5,48	26,28
281	80	73	37,4	91,3	36,07	23,26	72	36,9	90,0	4,48	22,12
316	74	66	33,9	89,2	35,69	23,43	65	33,3	87,8	4,44	24,44
351	68	58	29,7	85,3	34,29	24,91	57	29,2	83,8	3,90	25,15
386	60	51	26,2	85,0	33,22	24,71	50	25,6	83,3	3,00	25,23
421	54	46	23,6	85,2	30,31	19,52	46	23,6	85,2	1,09	21,84
456	46	41	21,0	89,1	28,73	20,63	40	20,5	87,0	2,22	18,00
491	42	41	21,0	97,6	29,54	21,17	40	20,5	95,2	0,83	20,19
526	41	36	18,5	87,8	32,10	20,01	35	18,0	85,4	2,54	19,07
561	41	37	19,0	90,2	32,43	20,85	36	18,5	87,8	2,78	20,81
596	39	36	18,5	92,3	29,48	20,99	35	18,0	89,7	0,48	24,04
631	38	32	16,4	84,2	32,64	23,60	32	16,4	84,2	3,82	25,50
666	38	32	16,4	84,2	31,25	21,39	31	15,9	81,6	0,00	25,50
701	35	29	14,9	82,9	29,50	17,39	28	14,4	80,0	0,79	21,79
736	33	24	12,3	72,7	31,25	21,54	23	11,8	69,7	4,59	26,73
771	31	22	11,3	71,0	32,32	19,67	22	11,3	71,0	2,02	27,35
806	29	23	11,8	79,3	36,23	25,56	22	11,3	75,9	10,61	30,18
841	23	19	9,7	82,6	28,65	22,01	18	9,2	78,3	3,09	26,62
876	20	14	7,2	70,0	31,75	22,16	14	7,2	70,0	4,76	27,46
911	16	11	5,6	68,8	38,38	27,83	11	5,6	68,8	10,10	33,50

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	40,00	27,32	10	5,1	76,9	10,00	32,48
981	11	7	3,6	63,6	23,81	23,51	7	3,6	63,6	-6,35	34,46
1016	6	5	2,6	83,3	44,44	43,74	5	2,6	83,3	22,22	47,79
1051	6	4	2,1	66,7	33,33	42,55	4	2,1	66,7	27,78	41,08
1086	4	4	2,1	100,0	33,33	39,54	4	2,1	100,0	27,78	39,02
1121	4	4	2,1	100,0	38,89	44,91	4	2,1	100,0	33,33	42,55
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	-11,11	–
EoT	–	80	41,0	–	41,67	23,82	79	40,5	–	8,86	23,76

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-54: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Fatigue für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	35,36	22,72	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	36,08	22,65	181	87,4	90,5	0,86	19,86
43	189	178	86,0	94,2	39,51	24,51	175	84,5	92,6	5,14	26,10
64	183	165	79,7	90,2	39,53	24,12	161	77,8	88,0	4,42	26,36
85	174	156	75,4	89,7	38,96	23,93	153	73,9	87,9	4,58	26,54
106	164	145	70,1	88,4	37,62	22,65	142	68,6	86,6	3,76	24,61
127	153	134	64,7	87,6	37,02	25,19	131	63,3	85,6	4,37	29,22
148	142	120	58,0	84,5	34,21	22,54	117	56,5	82,4	0,43	26,36
169	132	108	52,2	81,8	35,24	24,45	105	50,7	79,6	3,33	27,79
204	117	100	48,3	85,5	31,83	21,95	97	46,9	82,9	-1,66	24,90
239	103	86	41,6	83,5	29,97	21,90	83	40,1	80,6	-3,48	26,65
274	92	82	39,6	89,1	33,60	24,06	79	38,2	85,9	0,56	27,50
309	82	72	34,8	87,8	31,33	23,83	69	33,3	84,2	-2,58	24,04
344	68	60	29,0	88,2	33,70	25,87	57	27,5	83,8	-1,36	26,57
379	62	52	25,1	83,9	33,44	25,48	50	24,2	80,7	-2,56	20,24
414	57	46	22,2	80,7	30,43	23,59	45	21,7	79,0	-3,46	22,82
449	50	40	19,3	80,0	31,94	24,81	39	18,8	78,0	-4,56	22,18
484	46	37	17,9	80,4	31,53	21,20	36	17,4	78,3	-2,78	27,01
519	40	31	15,0	77,5	30,82	18,97	30	14,5	75,0	-6,30	28,54
554	38	26	12,6	68,4	29,49	23,08	25	12,1	65,8	-8,89	29,75
589	35	24	11,6	68,6	26,85	25,15	23	11,1	65,7	-8,70	28,22
624	34	25	12,1	73,5	24,00	21,68	24	11,6	70,6	-9,26	28,31
659	31	23	11,1	74,2	28,02	24,36	22	10,6	71,0	-8,59	23,99
694	30	20	9,7	66,7	26,67	22,91	19	9,2	63,3	-5,85	24,11
729	26	20	9,7	76,9	29,44	18,48	19	9,2	73,1	-6,43	24,09
764	21	16	7,7	76,2	27,08	18,58	15	7,3	71,4	-11,85	22,80
799	21	16	7,7	76,2	27,08	19,02	15	7,3	71,4	-9,63	25,84

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	24,79	17,07	12	5,8	66,7	-9,26	21,10
869	16	10	4,8	62,5	27,78	19,07	9	4,4	56,3	3,70	22,22
904	11	9	4,3	81,8	25,93	20,03	8	3,9	72,7	2,78	25,72
939	8	6	2,9	75,0	25,93	19,46	5	2,4	62,5	2,22	21,37
974	7	6	2,9	85,7	25,93	21,85	5	2,4	71,4	2,22	16,48
1009	5	3	1,5	60,0	18,52	32,08	3	1,5	60,0	7,41	12,83
1044	3	3	1,5	100	18,52	32,08	3	1,5	100	7,41	12,83
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	5,56	7,86	2	1,0	100,0	5,56	7,86
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	42,82	27,53	65	31,4	–	8,80	28,95

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-55: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Übelkeit/Erbrechen für den SvD-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORT-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SvD-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	4,69	12,92	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	16,19	20,03	173	88,7	92,0	12,04	20,99
71	176	156	80,0	88,6	12,07	18,41	153	78,5	86,9	8,17	18,35
106	155	139	71,3	89,7	11,27	17,17	136	69,7	87,7	7,72	20,78
141	133	120	61,5	90,2	11,25	15,61	117	60,0	88,0	7,55	17,58
176	118	106	54,4	89,8	11,79	14,36	104	53,3	88,1	8,81	15,91
211	101	90	46,1	89,1	10,00	12,93	89	45,6	88,1	6,55	14,57
246	86	78	40,0	90,7	10,90	13,65	77	39,5	89,5	7,58	14,94
281	80	73	37,4	91,3	10,27	14,06	72	36,9	90,0	7,18	14,49
316	74	66	33,9	89,2	11,36	18,76	65	33,3	87,8	8,21	18,89
351	68	58	29,7	85,3	8,91	16,87	57	29,2	83,8	5,56	17,35
386	60	51	26,1	85,0	12,42	20,23	50	25,6	83,3	8,33	21,89
421	54	45	23,1	83,3	11,11	19,78	45	23,1	83,3	7,78	19,66
456	46	41	21,0	89,1	13,01	14,20	40	20,5	87,0	10,00	13,50
491	42	41	21,0	97,6	10,57	13,31	40	20,5	95,2	6,67	12,40
526	41	36	18,5	87,8	10,19	13,38	35	18,0	85,4	6,19	13,46
561	41	37	19,0	90,2	10,36	14,35	36	18,5	87,8	6,48	13,38
596	39	35	18,0	89,7	8,57	14,22	34	17,4	87,2	6,86	14,28
631	38	31	15,9	81,6	8,60	11,28	31	15,9	81,6	5,91	11,01
666	38	32	16,4	84,2	6,77	10,25	31	15,9	81,6	2,15	12,72
701	35	29	14,9	82,9	7,47	13,79	28	14,4	80,0	4,76	13,50
736	33	24	12,3	72,7	12,50	16,48	23	11,8	69,7	9,42	14,93
771	31	22	11,3	71,0	15,15	17,75	22	11,3	71,0	12,12	17,95
806	29	23	11,8	79,3	14,49	16,90	22	11,3	75,9	12,12	17,95
841	23	19	9,7	82,6	14,04	13,90	18	9,2	78,3	11,11	15,12
876	20	14	7,2	70,0	14,29	12,84	14	7,2	70,0	13,10	13,36
911	16	12	6,2	75,0	16,67	15,89	12	6,2	75,0	15,28	16,60

EORT-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	8,33	11,79	10	5,1	76,9	6,67	11,65
981	11	7	3,6	63,6	4,76	8,13	7	3,6	63,6	2,38	6,30
1016	6	5	2,6	83,3	3,33	7,45	5	2,6	83,3	3,33	7,45
1051	6	4	2,1	66,7	12,5	25,00	4	2,1	66,7	12,50	25,00
1086	4	4	2,1	100,0	4,17	8,33	4	2,1	100,0	4,17	8,33
1121	4	4	2,1	100,0	4,17	8,33	4	2,1	100,0	4,17	8,33
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41	–	9,38	14,24	79	40,5	–	6,12	15,14

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-56: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Übelkeit/Erbrechen für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	4,57	10,86	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	4,30	10,08	181	87,4	90,5	0,28	12,23
43	189	177	85,5	93,7	5,27	11,94	174	84,1	92,1	0,86	15,44
64	183	164	79,2	89,6	5,69	12,17	160	77,3	87,4	1,15	14,49
85	174	156	75,4	89,7	5,66	11,75	153	73,9	87,9	1,42	14,3
106	164	145	70,1	88,4	5,29	12,38	142	68,6	86,6	0,35	14,92
127	153	134	64,7	87,6	5,47	12,89	131	63,3	85,6	1,78	14,51
148	142	120	58,0	84,5	4,17	9,48	117	56,5	82,4	-0,14	12,28
169	132	108	52,2	81,8	4,17	10,96	105	50,7	79,6	0,00	14,43
204	117	100	48,3	85,5	2,50	6,43	97	46,9	82,9	-1,20	10,55
239	103	86	41,5	83,5	1,94	5,37	83	40,1	80,6	-2,21	11,28
274	92	82	39,6	89,1	3,05	7,91	79	38,2	85,9	-0,84	11,90
309	82	72	34,8	87,8	2,55	6,65	69	33,3	84,2	-1,69	9,54
344	68	60	29,0	88,2	3,06	7,82	57	27,5	83,8	-1,17	11,29
379	62	52	25,1	83,9	3,21	7,41	50	24,2	80,7	-1,67	11,29
414	57	46	22,2	80,7	2,17	7,54	45	21,7	79,0	-2,22	11,01
449	50	40	19,3	80,0	4,17	11,16	39	18,8	78,0	-0,43	11,14
484	46	37	17,9	80,4	0,90	3,82	36	17,4	78,3	-2,78	9,34
519	40	31	15,0	77,5	2,69	7,57	30	14,5	75,0	-1,11	10,66
554	38	26	12,6	68,4	3,85	8,57	25	12,1	65,8	0,00	11,79
589	35	24	11,6	68,6	2,08	5,63	23	11,1	65,7	-1,45	8,58
624	34	25	12,1	73,5	2,67	6,24	24	11,6	70,6	0,00	9,83
659	31	23	11,1	74,2	2,17	7,63	22	10,6	71,0	-1,52	8,77
694	30	20	9,7	66,7	2,50	6,11	19	9,2	63,3	-0,88	10,35
729	26	20	9,7	76,9	2,50	6,11	19	9,2	73,1	0,00	9,62
764	21	16	7,7	76,2	2,08	8,33	15	7,3	71,4	-1,11	9,89
799	21	16	7,7	76,2	1,04	4,17	15	7,3	71,4	-1,11	9,89

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	0,00	0,00	12	5,8	66,7	-2,78	9,62
869	16	10	4,8	62,5	1,67	5,27	9	4,4	56,2	1,85	5,56
904	11	9	4,3	81,8	1,85	5,56	8	3,9	72,7	2,08	5,89
939	8	6	2,9	75,0	2,78	6,80	5	2,4	62,5	3,33	7,45
974	7	6	2,9	85,7	5,56	13,61	5	2,4	71,4	6,67	14,91
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	6,15	16,02	65	31,4	–	3,08	17,65

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Schmerz für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	31,68	27,32	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	26,23	24,33	173	88,7	92,0	-4,53	23,51
71	176	156	80,0	88,6	24,04	22,42	153	78,5	86,9	-6,64	22,16
106	155	139	71,3	89,7	23,14	21,84	136	69,7	87,7	-5,02	27,32
141	133	120	61,5	90,2	22,64	20,70	117	60,0	88,0	-8,12	24,03
176	118	106	54,4	89,8	18,40	21,20	104	53,3	88,1	-10,42	21,56
211	101	91	46,7	90,1	22,53	24,39	90	46,2	89,1	-7,41	23,18
246	86	78	40,0	90,7	24,57	23,98	77	39,5	89,5	-3,68	22,40
281	80	73	37,4	91,2	22,15	24,22	72	36,9	90,0	-6,25	24,13
316	74	66	33,9	89,2	23,48	22,26	65	33,3	87,8	-4,62	25,43
351	68	58	29,7	85,3	23,56	26,86	57	29,2	83,8	-2,34	23,66
386	60	51	26,1	85,0	21,24	24,51	50	25,6	83,3	-5,00	27,82
421	54	46	23,6	85,2	23,91	22,13	46	23,6	85,2	-1,45	25,29
456	46	41	21,0	89,1	18,29	19,29	40	20,5	87,0	-7,92	23,26
491	42	41	21,0	97,6	23,17	24,97	40	20,5	95,2	-5,00	34,63
526	41	36	18,5	87,8	24,07	22,69	35	18,0	85,4	-6,19	28,61
561	41	37	19,0	90,2	24,77	24,41	36	18,5	87,8	-2,78	29,41
596	39	36	18,5	92,3	19,44	22,71	35	18,0	89,7	-7,14	25,34
631	38	32	16,4	84,2	19,27	21,21	32	16,4	84,2	-7,81	26,77
666	38	32	16,4	84,2	22,40	21,00	31	15,9	81,6	-5,91	28,40
701	35	29	14,9	82,9	23,56	18,64	28	14,4	80,0	-1,19	29,37
736	33	24	12,3	72,7	21,53	19,95	23	11,8	69,7	-2,90	23,38
771	31	22	11,3	71,0	23,48	19,69	22	11,3	71,0	-4,55	31,36
806	29	23	11,8	79,3	20,29	18,09	22	11,3	75,9	-3,79	25,68
841	23	19	9,7	82,6	21,05	14,53	18	9,2	78,3	-5,56	24,92
876	20	14	7,2	70,0	23,81	18,16	14	7,2	70,0	-4,76	23,05
911	16	12	6,2	75,0	26,39	22,98	12	6,2	75,0	-11,11	27,83

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
946	13	10	5,1	76,9	28,33	22,29	10	5,1	76,9	-13,33	33,15	
981	11	7	3,6	63,6	21,43	15,85	7	3,6	63,6	-23,81	33,13	
1016	6	5	2,6	83,3	26,67	25,28	5	2,6	83,3	0,00	20,41	
1051	6	4	2,1	66,7	16,67	13,61	4	2,1	66,7	8,33	9,62	
1086	4	4	2,1	100,0	25,00	21,52	4	2,1	100,0	16,67	23,57	
1121	4	4	2,1	100,0	25,00	31,91	4	2,1	100,0	16,67	36,00	
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–	
EoT	–	80	41,0	–	29,38	26,68	79	40,5	–	0,63	32,84	

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-58: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomskala Schmerz für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	196	94,7	94,7	30,36	26,76	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	28,85	23,90	180	87,0	90,0	-1,30	22,32
43	189	177	85,5	93,7	26,08	24,98	174	84,1	92,1	-3,16	24,2
64	183	165	79,7	90,2	30,30	26,75	160	77,3	87,4	0,21	28,9
85	174	156	75,4	89,7	30,98	28,24	152	73,4	87,4	1,32	28,74
106	164	146	70,5	89,0	29,34	26,72	142	68,6	86,6	0,47	26,25
127	153	134	64,7	87,6	28,61	25,98	130	62,8	85,0	0,64	27,95
148	142	120	58,0	84,5	28,47	25,14	116	56,0	81,7	0,57	24,47
169	132	108	52,2	81,8	28,09	25,84	104	50,2	78,8	0,80	25,69
204	117	101	48,8	86,3	27,23	25,02	97	46,9	82,9	-0,86	25,16
239	103	86	41,6	83,5	21,90	23,33	83	40,1	80,6	-4,02	23,07
274	92	82	39,6	89,1	25,81	24,73	79	38,2	85,9	-1,48	23,90
309	82	72	34,8	87,8	25,69	24,85	69	33,3	84,2	0,24	23,83
344	68	60	29,0	88,2	27,78	28,40	57	27,5	83,8	0,00	25,00
379	62	52	25,1	83,9	22,76	25,14	50	24,1	80,7	-4,00	21,97
414	57	46	22,2	80,7	21,01	20,32	45	21,7	79,0	-2,96	23,11
449	50	40	19,3	80,0	23,75	21,64	39	18,8	78,0	-0,85	21,27
484	46	37	17,9	80,4	23,42	23,06	36	17,4	78,3	0,46	22,36
519	40	31	15,0	77,5	23,66	19,14	30	14,5	75,0	-0,56	24,95
554	38	26	12,6	68,4	26,28	22,69	25	12,1	65,8	4,67	25,24
589	35	24	11,6	68,6	24,31	25,05	23	11,1	65,7	1,45	32,14
624	34	25	12,1	73,5	20,00	25,00	24	11,6	70,6	0,00	31,85
659	31	23	11,1	74,2	17,39	21,01	22	10,6	71,0	-3,79	25,68
694	30	20	9,7	66,7	16,67	17,10	19	9,2	63,3	0,00	28,33
729	26	20	9,7	76,9	19,17	21,81	19	9,2	73,1	-1,75	24,78
764	21	16	7,7	76,2	21,88	19,92	15	7,3	71,4	0,00	25,97
799	21	16	7,7	76,2	19,79	26,68	15	7,3	71,4	-1,11	29,19

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	17,95	18,59	12	5,8	66,7	-5,56	27,83
869	16	10	4,8	62,5	25,00	26,35	9	4,4	56,3	5,56	28,87
904	11	9	4,3	81,8	31,48	34,81	8	3,9	72,7	10,42	23,46
939	8	6	2,9	75,0	36,11	41,39	5	2,4	62,5	20,00	27,39
974	7	6	2,9	85,7	30,56	37,14	5	2,4	71,4	13,33	29,81
1009	5	3	1,5	60,0	27,78	48,11	3	1,5	60,0	22,22	38,49
1044	3	3	1,5	100,0	16,67	28,87	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	34,1	28,02	64	30,9	–	3,65	26,80

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-59: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Appetitverlust für den SvD-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SvD-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	15,63	25,04	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	31,25	31,9	173	88,7	92,0	16,57	33,26
71	176	155	79,5	88,1	27,31	27,78	152	78,0	86,4	14,47	32,93
106	155	139	71,3	89,7	25,66	26,71	136	69,7	87,7	12,75	31,96
141	133	119	61,0	89,5	25,49	27,69	116	59,5	87,2	13,22	31,97
176	118	106	54,4	89,8	24,53	25,74	104	53,3	88,1	13,78	30,67
211	101	91	46,7	90,1	26,74	25,92	90	46,2	89,1	14,81	30,03
246	86	76	39,0	88,4	26,32	28,97	75	38,5	87,2	15,56	28,12
281	80	73	37,4	91,2	27,85	29,40	72	36,9	90,0	17,13	31,15
316	74	65	33,3	87,8	28,72	28,18	64	32,8	86,5	18,75	29,62
351	68	58	29,7	85,3	25,86	28,64	57	29,2	83,8	14,62	28,88
386	60	51	26,2	85,0	20,26	27,55	50	25,6	83,3	10,00	30,30
421	54	45	23,1	83,3	21,48	28,56	45	23,1	83,3	11,85	29,44
456	46	40	20,5	87,0	25,00	25,88	39	20,0	84,8	17,09	29,49
491	42	40	20,5	95,2	20,00	24,81	39	20,0	92,9	11,97	24,76
526	41	35	18,0	85,4	20,00	25,82	34	17,4	82,9	11,76	29,45
561	41	36	18,5	87,8	20,37	25,55	35	18,0	85,4	12,38	32,42
596	39	34	17,4	87,2	13,73	21,89	33	16,9	84,6	6,06	25,62
631	38	31	15,9	81,6	18,28	22,51	31	15,9	81,6	9,68	24,64
666	38	30	15,4	79,0	18,89	25,80	30	15,4	79,0	11,11	30,74
701	35	29	14,9	82,9	17,24	21,12	28	14,4	80,0	10,71	22,32
736	33	24	12,3	72,7	22,22	18,82	23	11,8	69,7	14,49	26,26
771	31	22	11,3	71,0	28,79	21,32	22	11,3	71,0	21,21	21,93
806	29	23	11,8	79,3	27,54	23,89	22	11,3	75,9	19,70	24,47
841	23	18	9,2	78,3	16,67	23,57	17	8,7	73,9	9,80	28,30
876	20	14	7,2	70,0	26,19	26,73	14	7,2	70,0	19,05	28,39
911	16	12	6,2	75,0	30,56	30,01	12	6,2	75,0	27,78	31,25

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	23,33	27,44	10	5,1	76,9	20,00	32,20
981	11	7	3,6	63,6	14,29	17,82	7	3,6	63,6	14,29	17,82
1016	6	5	2,6	83,3	0,00	0,00	5	2,6	83,3	0,00	0,00
1051	6	4	2,1	66,7	16,67	19,25	4	2,1	66,7	16,67	19,25
1086	4	4	2,1	100,0	8,33	16,67	4	2,1	100,0	8,33	16,67
1121	4	4	2,1	100,0	8,33	16,67	4	2,1	100,0	8,33	16,67
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	0	80	41,0	–	30,83	29,42	79	40,5	–	17,30	34,53

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-60: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Appetitverlust für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
0	207	197	95,2	95,2	13,03	22,20	–	–	–	–	–	
22	200	186	89,9	93,0	11,65	20,25	181	87,4	90,5	-0,92	25,92	
43	189	177	85,5	93,7	12,62	22,98	174	84,1	92,1	-0,19	29,88	
64	183	164	79,2	89,6	15,04	24,58	160	77,3	87,4	1,67	29,15	
85	174	156	75,4	89,7	16,03	25,25	153	73,9	87,9	3,05	29,46	
106	164	145	70,1	88,4	15,40	24,22	142	68,6	86,6	2,58	28,09	
127	153	134	64,7	87,6	13,18	22,02	131	63,3	85,6	2,29	25,55	
148	142	120	58,0	84,5	12,50	20,75	117	56,5	82,4	1,99	24,48	
169	132	108	52,2	81,8	14,51	24,66	105	50,7	79,6	5,71	27,53	
204	117	100	48,3	85,5	11,33	19,08	97	46,9	82,9	0,34	25,23	
239	103	86	41,6	83,5	8,91	16,51	83	40,1	80,6	-2,41	26,43	
274	92	82	39,6	89,1	8,54	16,41	79	38,2	85,9	-1,69	23,20	
309	82	72	34,8	87,8	8,80	16,78	69	33,3	84,2	0,00	22,87	
344	68	60	29,0	88,2	10,56	17,88	57	27,5	83,8	1,75	19,34	
379	62	52	25,1	83,9	11,54	18,54	50	24,2	80,7	2,67	21,12	
414	57	46	22,2	80,7	8,70	20,41	45	21,7	79,0	0,74	19,45	
449	50	40	19,3	80,0	9,17	16,86	39	18,8	78,0	0,00	21,63	
484	46	36	17,4	78,3	7,41	16,16	35	16,9	76,1	0,00	21,39	
519	40	31	15,0	77,5	8,60	17,14	30	14,5	75,0	2,22	24,66	
554	38	26	12,6	68,4	5,13	15,47	25	12,1	65,8	-2,67	25,31	
589	35	24	11,6	68,6	5,56	12,69	23	11,1	65,7	0,00	14,21	
624	34	25	12,1	73,5	8,00	24,11	24	11,6	70,6	2,78	27,66	
659	31	23	11,1	74,2	2,9	9,60	22	10,6	71,0	-3,03	17,55	
694	30	20	9,7	66,7	5,00	12,21	19	9,2	63,3	0,00	19,25	
729	26	20	9,7	76,9	5,00	12,21	19	9,2	73,1	-1,75	13,49	
764	21	16	7,7	76,2	6,25	13,44	15	7,3	71,4	-2,22	15,26	
799	21	16	7,7	76,2	4,17	11,39	15	7,3	71,4	0,00	12,60	

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	2,56	9,25	12	5,8	66,7	-2,78	9,62
869	16	10	4,8	62,5	6,67	21,08	9	4,4	56,2	3,70	26,06
904	11	9	4,4	81,8	7,41	14,70	8	3,9	72,7	4,17	11,79
939	8	6	2,9	75,0	11,11	17,21	5	2,4	62,5	6,67	14,91
974	7	6	2,9	85,7	11,11	17,21	5	2,4	71,4	6,67	14,91
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	18,97	28,24	65	31,4	–	10,26	29,42

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-61: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Diarrhö für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	8,95	18,36	–	–	–	–	–
36	188	170	87,2	90,4	11,96	19,04	165	84,6	87,8	3,23	19,90
71	176	155	79,5	88,1	9,68	17,39	151	77,4	85,8	0,44	19,62
106	155	138	70,8	89,0	10,39	20,85	135	69,2	87,1	1,73	22,42
141	133	120	61,5	90,2	10,00	19,13	117	60,0	88,0	0,85	21,65
176	118	104	53,3	88,1	11,86	24,10	102	52,3	86,4	2,94	25,74
211	101	91	46,7	90,1	10,26	19,68	90	46,2	89,1	1,85	22,55
246	86	77	39,5	89,5	8,66	18,26	76	39,0	88,4	0,00	18,86
281	80	73	37,4	91,3	6,85	15,67	72	36,9	90,0	-1,39	19,73
316	74	64	32,8	86,5	9,90	21,15	63	32,3	85,1	1,59	23,52
351	68	58	29,7	85,3	12,07	25,51	57	29,2	83,8	4,09	26,78
386	60	50	25,6	83,3	13,33	26,08	49	25,1	81,7	6,12	24,22
421	54	45	23,1	83,3	6,67	13,48	45	23,1	83,3	0,74	18,10
456	46	41	21,0	89,1	6,50	13,37	40	20,5	87,0	0,83	19,23
491	42	41	21,0	97,6	9,76	17,07	40	20,5	95,2	4,17	22,88
526	41	36	18,5	87,8	8,33	20,12	35	18,0	85,4	2,86	23,39
561	41	37	19,0	90,2	6,31	13,24	36	18,5	87,8	0,93	20,29
596	39	35	18,0	89,7	6,67	13,53	34	17,4	87,2	1,96	20,00
631	38	32	16,4	84,2	9,38	19,37	32	16,4	84,2	4,17	22,00
666	38	32	16,4	84,2	10,42	17,84	31	15,9	81,6	5,38	22,93
701	35	29	14,9	82,9	6,90	13,74	28	14,4	80,0	5,95	13,00
736	33	24	12,3	72,7	4,17	11,26	23	11,8	69,7	2,90	9,60
771	31	22	11,3	71,0	9,09	18,35	22	11,3	71,0	7,58	17,61
806	29	23	11,8	79,3	7,25	14,06	22	11,3	75,9	4,55	11,71
841	23	19	9,7	82,6	5,26	12,49	18	9,2	78,3	5,56	12,78
876	20	14	7,2	70,0	7,14	14,19	14	7,2	70,0	7,14	14,19
911	16	12	6,2	75,0	2,78	9,62	12	6,2	75,0	2,78	9,62

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
946	13	10	5,1	76,9	0,00	0,00	10	5,1	76,9	0,00	0,00	
981	11	7	3,6	63,6	4,76	12,60	7	3,6	63,6	4,76	12,6	
1016	6	5	2,6	83,3	0,00	0,00	5	2,6	83,3	0,00	0,00	
1051	6	4	2,1	66,7	0,00	0,00	4	2,1	66,7	0,00	0,00	
1086	4	4	2,1	100,0	0,00	0,00	4	2,1	100,0	0,00	0,00	
1121	4	4	2,1	100,0	0,00	0,00	4	2,1	100,0	0,00	0,00	
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–	
EoT	–	80	41,0	–	13,33	25,77	79	40,5	–	0,84	31,11	

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-62: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Diarrhö für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	195	94,2	94,2	8,38	17,70	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	9,32	21,29	179	86,5	89,5	1,49	22,85
43	189	177	85,5	93,7	9,98	22,63	173	83,6	91,5	2,50	25,92
64	183	163	78,7	89,1	10,02	21,95	158	76,3	86,3	2,32	27,68
85	174	155	74,9	89,1	13,33	25,37	150	72,5	86,2	5,78	26,69
106	164	146	70,5	89,0	14,84	25,98	141	68,1	86,0	7,09	27,26
127	153	134	64,7	87,6	14,18	24,65	130	62,8	85,0	6,92	28,06
148	142	120	58,0	84,5	12,5	24,47	116	56,0	81,7	5,75	28,58
169	132	108	52,2	81,8	13,89	25,83	104	50,2	78,8	6,73	28,78
204	117	100	48,3	85,5	12,00	22,48	97	46,9	82,9	2,75	25,76
239	103	86	41,5	83,5	12,40	22,89	83	40,1	80,6	2,81	23,97
274	92	82	39,6	89,1	10,16	20,75	79	38,2	85,9	1,27	24,13
309	82	72	34,8	87,8	10,19	22,82	69	33,3	84,2	0,00	24,25
344	68	60	29,0	88,2	10,56	21,69	57	27,5	83,8	0,00	25,20
379	62	52	25,1	83,9	10,26	19,29	50	24,2	80,7	0,00	21,30
414	57	46	22,2	80,7	12,32	21,50	45	21,7	79,0	2,96	24,44
449	50	40	19,3	80,0	11,67	19,32	39	18,8	78,0	2,56	19,32
484	46	37	17,9	80,4	9,91	20,59	36	17,4	78,3	0,93	23,21
519	40	31	15,0	77,5	10,75	21,75	30	14,5	75,0	1,11	22,29
554	38	26	12,6	68,4	15,38	27,05	25	12,1	65,8	5,33	29,94
589	35	24	11,6	68,6	16,67	27,8	23	11,1	65,7	10,14	25,49
624	34	25	12,1	73,5	14,67	27,35	24	11,6	70,6	8,33	26,47
659	31	23	11,1	74,2	8,70	20,64	22	10,6	71,0	1,52	21,77
694	30	20	9,7	66,7	8,33	18,34	19	9,2	63,3	0,00	19,25
729	26	20	9,7	76,9	11,67	22,36	19	9,2	73,1	3,51	18,90
764	21	16	7,7	76,2	10,42	20,07	15	7,3	71,4	2,22	19,79
799	21	16	7,7	76,2	12,50	20,64	15	7,3	71,4	4,44	21,33

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	7,69	19,97	12	5,8	66,7	0,00	14,21
869	16	10	4,8	62,5	13,33	23,31	9	4,4	56,3	3,70	20,03
904	11	9	4,4	81,8	14,81	24,22	8	3,9	72,7	4,17	21,36
939	8	6	2,9	75,0	22,22	27,22	5	2,4	62,5	13,33	18,26
974	7	6	2,9	85,7	22,22	27,22	5	2,4	71,4	13,33	18,26
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	14,87	27,66	64	30,9	–	7,81	32,93

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-63: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Dyspnoe für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Dyspnoe											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	18,23	24,78	–	–	–	–	–
36	188	175	89,7	93,1	20,57	24,42	172	88,2	91,5	3,10	25,81
71	176	156	80,0	88,6	19,87	24,47	153	78,5	86,9	4,14	27,39
106	155	138	70,8	89,0	22,71	25,15	135	69,2	87,1	7,16	28,91
141	133	120	61,5	90,2	22,22	24,95	117	60,0	88,0	5,70	31,04
176	118	106	54,4	89,8	20,75	24,54	104	53,3	88,1	4,81	29,53
211	101	91	46,7	90,1	21,25	23,58	90	46,2	89,1	4,81	27,62
246	86	78	40,0	90,7	18,80	24,38	77	39,5	89,5	4,33	27,76
281	80	73	37,4	91,2	24,66	25,48	72	36,9	90,0	9,72	27,66
316	74	66	33,9	89,2	21,21	21,59	65	33,3	87,8	6,67	26,48
351	68	57	29,2	83,8	19,30	24,35	56	28,7	82,4	4,76	30,10
386	60	51	26,1	85,0	15,69	21,45	50	25,6	83,3	-1,33	27,73
421	54	46	23,6	85,2	15,22	21,89	46	23,6	85,2	0,00	28,11
456	46	41	21,0	89,1	13,82	19,69	40	20,5	87,0	2,50	23,13
491	42	41	21,0	97,6	15,45	18,41	40	20,5	95,2	3,33	22,39
526	41	36	18,5	87,8	18,52	20,23	35	18,0	85,4	5,71	20,59
561	41	37	19,0	90,2	15,32	20,18	36	18,5	87,8	1,85	22,46
596	39	36	18,5	92,3	17,59	23,21	35	18,0	89,7	6,67	28,92
631	38	32	16,4	84,2	19,79	26,59	32	16,4	84,2	10,42	27,35
666	38	32	16,4	84,2	20,83	23,57	31	15,9	81,6	9,68	27,48
701	35	29	14,9	82,9	14,94	19,08	28	14,4	80,0	4,76	25,2
736	33	24	12,3	72,7	19,44	21,80	23	11,8	69,7	13,04	27,96
771	31	22	11,3	71,0	19,70	22,20	22	11,3	71,0	9,09	29,42
806	29	23	11,8	79,3	21,74	25,84	22	11,3	75,9	13,64	31,97
841	23	19	9,7	82,6	21,05	27,69	18	9,2	78,3	9,26	35,80
876	20	14	7,2	70,0	21,43	24,83	14	7,2	70,0	9,52	33,15
911	16	11	5,6	68,8	27,27	25,03	11	5,6	68,8	15,15	31,14

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Dyspnoe											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	40,00	26,29	10	5,1	76,9	26,67	34,43
981	11	7	3,6	63,6	19,05	26,23	7	3,6	63,6	0,00	27,22
1016	6	5	2,6	83,3	33,33	33,33	5	2,6	83,3	20,00	38,01
1051	6	4	2,1	66,7	33,33	47,14	4	2,1	66,7	25,00	56,93
1086	4	4	2,1	100,0	25,00	31,91	4	2,1	100,0	16,67	43,03
1121	4	4	2,1	100,0	25,00	31,91	4	2,1	100,0	16,67	43,03
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	-33,33	–
EoT	–	80	41,0	–	23,33	25,66	79	40,5	–	5,91	26,02

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-64: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Dyspnoe für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Dyspnoe											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	17,43	22,23	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	20,07	22,80	181	87,4	90,5	3,50	23,44
43	189	178	86,0	94,2	26,22	28,77	175	84,5	92,6	9,33	29,82
64	183	165	79,7	90,2	27,47	28,74	161	77,8	88,0	10,14	30,51
85	174	156	75,4	89,7	26,07	26,58	153	73,9	87,9	8,93	28,87
106	164	144	69,6	87,8	21,53	25,69	141	68,1	86,0	4,49	30,66
127	153	134	64,7	87,6	22,64	27,60	131	63,3	85,6	5,85	32,15
148	142	120	58,0	84,5	21,67	24,69	117	56,5	82,4	4,27	31,12
169	132	108	52,2	81,8	23,15	25,96	105	50,7	79,6	8,25	30,93
204	117	100	48,3	85,5	19,33	23,77	97	46,9	82,9	3,09	30,08
239	103	86	41,6	83,5	16,28	23,29	83	40,1	80,6	0,00	29,90
274	92	82	39,6	89,1	18,29	24,65	79	38,2	85,9	2,53	27,10
309	82	72	34,8	87,8	14,81	21,59	69	33,3	84,2	0,00	25,57
344	68	60	29,0	88,2	21,11	28,10	57	27,5	83,8	4,09	30,91
379	62	52	25,1	83,9	19,87	23,11	50	24,2	80,7	2,67	25,94
414	57	46	22,2	80,7	13,77	19,34	45	21,7	79,0	-3,70	26,80
449	50	40	19,3	80,0	15,00	19,90	39	18,8	78,0	-1,71	24,12
484	46	37	17,9	80,4	17,12	20,22	36	17,4	78,3	-0,93	25,80
519	40	31	15,0	77,5	11,83	18,36	30	14,5	75,0	-3,33	26,77
554	38	26	12,6	68,4	23,08	27,92	25	12,1	65,8	4,00	33,77
589	35	24	11,6	68,6	15,28	25,97	23	11,1	65,7	-1,45	29,26
624	34	25	12,1	73,5	20,00	30,43	24	11,6	70,6	4,17	34,49
659	31	23	11,1	74,2	15,94	22,18	22	10,6	71,0	-3,03	28,93
694	30	20	9,7	66,7	16,67	22,94	19	9,2	63,3	-3,51	31,22
729	26	20	9,7	76,9	16,67	22,94	19	9,2	73,1	0,00	33,33
764	21	16	7,7	76,2	12,50	20,64	15	7,3	71,4	-8,89	29,46
799	21	16	7,7	76,2	12,50	16,67	15	7,3	71,4	-6,67	28,73

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Dyspnoe											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	7,69	14,62	12	5,8	66,7	-13,89	26,43
869	16	10	4,8	62,5	13,33	17,21	9	4,4	56,3	3,70	11,11
904	11	9	4,3	81,8	14,81	17,57	8	3,9	72,7	4,17	21,36
939	8	6	2,9	75,0	16,67	18,26	5	2,4	62,5	6,67	14,91
974	7	6	2,9	85,7	16,67	18,26	5	2,4	71,4	6,67	14,91
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	64	30,9	–	26,56	30,96	64	30,9	–	14,06	32,96

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Obstipation für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Obstipation											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	191	98,0	98,0	13,44	25,82	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	22,54	27,20	173	88,7	92,0	9,44	27,51
71	176	156	80,0	88,6	17,74	25,24	153	78,5	86,9	4,58	29,13
106	155	139	71,3	89,7	18,71	26,65	135	69,2	87,1	6,42	31,93
141	133	120	61,5	90,2	18,89	27,92	117	60,0	88,0	7,41	30,36
176	118	105	53,9	89,0	17,14	24,51	103	52,8	87,3	7,77	28,85
211	101	91	46,7	90,1	17,22	24,53	90	46,2	89,1	7,41	26,34
246	86	76	39,0	88,4	16,23	25,24	75	38,5	87,2	7,11	25,29
281	80	72	36,9	90,0	16,20	25,63	71	36,4	88,8	7,51	24,69
316	74	66	33,9	89,2	14,14	25,53	65	33,3	87,8	4,10	26,68
351	68	57	29,2	83,8	8,19	18,13	56	28,7	82,4	-1,19	25,4
386	60	51	26,2	85,0	11,11	19,63	50	25,6	83,3	3,33	22,59
421	54	45	23,1	83,3	7,41	17,25	45	23,1	83,3	1,48	21,27
456	46	41	21,0	89,1	11,38	24,28	40	20,5	87,0	5,00	22,07
491	42	41	21,0	97,6	12,20	20,76	40	20,5	95,2	4,17	25,25
526	41	36	18,5	87,8	9,26	18,87	35	18,0	85,4	1,90	21,30
561	41	36	18,5	87,8	8,33	16,67	35	18,0	85,4	1,90	21,30
596	39	35	18,0	89,7	8,57	20,36	34	17,4	87,2	2,94	25,12
631	38	32	16,4	84,2	11,46	20,05	32	16,4	84,2	5,21	22,58
666	38	32	16,4	84,2	10,42	19,74	31	15,9	81,6	1,08	27,87
701	35	29	14,9	82,9	9,20	17,59	28	14,4	80,0	-1,19	23,10
736	33	23	11,8	69,7	5,80	12,92	22	11,3	66,7	-3,03	17,55
771	31	22	11,3	71,0	6,06	16,70	22	11,3	71,0	-3,03	22,79
806	29	23	11,8	79,3	11,59	25,84	22	11,3	75,9	3,03	17,55
841	23	18	9,2	78,3	9,26	22,30	17	8,7	73,9	1,96	21,96
876	20	14	7,2	70,0	9,52	24,21	14	7,2	70,0	-2,38	15,82
911	16	12	6,2	75,0	13,89	26,43	12	6,2	75,0	2,78	17,16

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Obstipation											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	13,33	28,11	10	5,1	76,9	0,00	15,71
981	11	7	3,6	63,6	9,52	25,2	7	3,6	63,6	0,00	19,25
1016	6	5	2,6	83,3	0,00	0,00	5	2,6	83,3	-6,67	14,91
1051	6	4	2,1	66,7	0,00	0,00	4	2,1	66,7	0,00	0,00
1086	4	4	2,1	100,0	0,00	0,00	4	2,1	100,0	0,00	0,00
1121	4	4	2,1	100,0	0,00	0,00	4	2,1	100,0	0,00	0,00
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41,0	–	16,67	25,44	78	40	–	7,26	28,25

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Obstipation für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Obstipation											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	196	94,7	94,7	12,59	22,14	–	–	–	–	–
22	200	185	89,4	92,5	16,04	24,10	179	86,5	89,5	4,28	26,21
43	189	178	86,0	94,2	17,98	26,06	174	84,1	92,1	6,32	30,49
64	183	164	79,2	89,6	16,46	27,26	159	76,8	86,9	4,40	33,57
85	174	155	74,9	89,1	14,19	23,71	151	73,0	86,8	2,65	30,43
106	164	146	70,5	89,0	12,56	22,54	142	68,6	86,6	-0,23	28,21
127	153	134	64,7	87,6	15,17	25,07	131	63,3	85,6	2,04	27,66
148	142	120	58,0	84,5	13,06	21,30	117	56,5	82,4	0,57	26,97
169	132	108	52,2	81,8	12,04	21,60	105	50,7	79,6	0,63	25,31
204	117	101	48,8	86,3	11,88	21,90	98	47,3	83,8	0,34	26,43
239	103	86	41,6	83,5	9,30	19,57	83	40,1	80,6	-2,41	26,94
274	92	81	39,1	88,0	10,70	19,60	79	38,2	85,9	-1,27	25,29
309	82	71	34,3	86,6	8,45	15,65	69	33,3	84,2	-4,35	24,86
344	68	60	29,0	88,2	9,44	17,46	57	27,5	83,8	-5,26	25,81
379	62	52	25,1	83,9	12,18	19,83	50	24,1	80,7	-0,67	24,73
414	57	46	22,2	80,7	10,87	19,94	45	21,7	79,0	-0,74	21,89
449	50	40	19,3	80,0	11,67	20,74	39	18,8	78,0	-0,85	22,28
484	46	37	17,9	80,4	11,71	21,11	36	17,4	78,3	0,00	23,90
519	40	31	15,0	77,5	8,60	19,18	30	14,5	75,0	-3,33	29,49
554	38	26	12,6	68,4	8,97	17,78	25	12,1	65,8	-4,00	22,19
589	35	24	11,6	68,6	6,94	16,97	23	11,1	65,7	0,00	20,10
624	34	25	12,1	73,5	6,67	13,61	24	11,6	70,6	0,00	13,90
659	31	23	11,1	74,2	8,70	20,64	22	10,6	71,0	-3,03	25,01
694	30	20	9,7	66,7	5,00	12,21	19	9,2	63,3	-1,75	7,65
729	26	20	9,7	76,9	8,33	18,34	19	9,2	73,1	0,00	15,71
764	21	16	7,7	76,2	8,33	14,91	15	7,3	71,4	0,00	17,82
799	21	16	7,7	76,2	8,33	14,91	15	7,3	71,4	0,00	12,60

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Obstipation											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	5,13	12,52	12	5,8	66,7	-5,56	12,97
869	16	10	4,8	62,5	3,33	10,54	9	4,4	56,3	-7,41	14,70
904	11	9	4,3	81,8	3,70	11,11	8	3,9	72,7	-8,33	15,43
939	8	6	2,9	75,0	0,00	0,00	5	2,4	62,5	-6,67	14,91
974	7	6	2,9	85,7	5,56	13,61	5	2,4	71,4	0,00	0,00
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	0,00	0,00
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	0,00	0,00
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	13,85	24,93	65	31,4	–	3,08	29,89

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-67: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Insomnie für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Insomnie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	26,32	30,05	–	–	–	–	–
36	188	175	89,7	93,1	31,62	30,38	171	87,7	91,0	6,63	32,06
71	176	155	79,5	88,1	26,67	29,77	151	77,4	85,8	1,32	31,24
106	155	139	71,3	89,7	22,78	26,93	134	68,7	86,4	-1,24	35,50
141	133	119	61,0	89,5	27,45	29,32	115	59,0	86,5	3,48	30,07
176	118	106	54,4	89,8	26,42	28,25	104	53,3	88,1	1,28	29,35
211	101	91	46,7	90,1	24,54	27,14	90	46,2	89,1	-0,37	32,95
246	86	77	39,5	89,5	26,41	29,29	76	39,0	88,4	3,95	35,26
281	80	73	37,4	91,3	24,20	28,47	72	36,9	90,0	0,00	33,57
316	74	66	33,9	89,2	24,75	26,99	65	33,3	87,8	0,00	32,81
351	68	58	29,7	85,3	21,26	27,71	57	29,2	83,8	-2,34	33,25
386	60	51	26,2	85,0	18,30	26,09	50	25,6	83,3	-4,00	31,33
421	54	45	23,1	83,3	19,26	26,10	45	23,1	83,3	-2,96	31,64
456	46	41	21,0	89,1	19,51	22,33	40	20,5	87,0	-0,83	27,72
491	42	41	21,0	97,6	21,95	27,50	40	20,5	95,2	-0,83	36,58
526	41	37	19,0	90,2	19,82	22,85	36	18,5	87,8	-4,63	31,02
561	41	37	19,0	90,2	18,02	23,03	36	18,5	87,8	-2,78	28,03
596	39	36	18,5	92,3	16,67	23,23	35	18,0	89,7	-5,71	31,81
631	38	32	16,4	84,2	18,75	23,85	32	16,4	84,2	-3,13	27,25
666	38	32	16,4	84,2	19,79	25,20	31	15,9	81,6	-6,45	32,68
701	35	29	14,9	82,9	19,54	18,93	28	14,4	80,0	-2,38	37,33
736	33	24	12,3	72,7	25,00	28,23	23	11,8	69,7	5,80	42,23
771	31	22	11,3	71,0	25,76	25,05	22	11,3	71,0	4,55	36,07
806	29	23	11,8	79,3	27,54	27,80	22	11,3	75,9	12,12	33,41
841	23	19	9,7	82,6	26,32	23,78	18	9,2	78,3	11,11	30,25
876	20	14	7,2	70,0	21,43	21,11	14	7,2	70,0	7,14	26,73
911	16	12	6,2	75,0	27,78	23,92	12	6,2	75,0	5,56	39,78

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Insomnie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	16,67	17,57	10	5,1	76,9	-3,33	39,91
981	11	7	3,6	63,6	14,29	26,23	7	3,6	63,6	-14,29	42,41
1016	6	5	2,6	83,3	6,67	14,91	5	2,6	83,3	-13,33	50,55
1051	6	4	2,1	66,7	41,67	41,94	4	2,1	66,7	41,67	41,94
1086	4	4	2,1	100,0	25,00	16,67	4	2,1	100,0	25,00	16,67
1121	4	4	2,1	100,0	16,67	33,33	4	2,1	100,0	16,67	33,33
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41,0	–	24,17	24,86	77	39,5	–	-0,87	28,6

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-68: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem Insomnie für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Insomnie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	195	94,2	94,2	27,18	29,25	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	30,29	28,10	179	86,5	89,5	2,05	30,22
43	189	178	86,0	94,2	29,40	30,53	173	83,6	91,5	2,12	34,50
64	183	164	79,2	89,6	27,85	28,43	159	76,8	86,9	0,00	34,17
85	174	156	75,4	89,7	29,27	29,41	151	73,0	86,8	1,77	35,23
106	164	145	70,1	88,4	27,13	28,05	140	67,6	85,4	-0,71	34,04
127	153	134	64,7	87,6	28,61	28,95	129	62,3	84,3	-0,78	33,71
148	142	119	57,5	83,8	27,45	26,63	114	55,1	80,3	-2,05	32,97
169	132	108	52,2	81,8	26,54	26,48	103	49,8	78,0	-1,62	33,78
204	117	100	48,3	85,5	27,67	27,65	96	46,4	82,1	-0,69	33,50
239	103	86	41,6	83,5	22,09	26,38	82	39,6	79,6	-6,50	34,52
274	92	82	39,6	89,1	23,58	24,84	78	37,7	84,8	-5,56	33,73
309	82	72	34,8	87,8	22,22	25,64	68	32,9	82,9	-5,88	35,00
344	68	60	29,0	88,2	26,11	28,19	56	27,1	82,4	-4,17	36,55
379	62	52	25,1	83,9	22,44	24,45	49	23,7	79,0	-6,80	32,62
414	57	45	21,7	79,0	19,26	23,02	44	21,3	77,2	-9,85	35,64
449	50	40	19,3	80,0	25,00	24,75	39	18,8	78,0	-5,13	33,80
484	46	37	17,9	80,4	18,92	21,57	36	17,4	78,3	-8,33	32,24
519	40	31	15,0	77,5	17,20	20,85	30	14,5	75,0	-7,78	34,67
554	38	26	12,6	68,4	21,79	26,57	25	12,1	65,8	-5,33	36,87
589	35	24	11,6	68,6	19,44	25,85	23	11,1	65,7	-5,80	31,22
624	34	25	12,1	73,5	18,67	25,60	24	11,6	70,6	-4,17	30,00
659	31	23	11,1	74,2	15,94	19,77	22	10,6	71,0	-6,06	28,43
694	30	20	9,7	66,7	21,67	19,57	19	9,2	63,3	-1,75	30,38
729	26	20	9,7	76,9	20,00	19,94	19	9,2	73,1	0,00	31,43
764	21	16	7,7	76,2	16,67	17,21	15	7,3	71,4	-6,67	33,81
799	21	16	7,7	76,2	20,83	20,64	15	7,3	71,4	2,22	26,63

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Insomnie											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	17,95	17,3	12	5,8	66,7	0,00	24,62
869	16	10	4,8	62,5	30,00	24,6	9	4,4	56,3	18,52	24,22
904	11	9	4,3	81,8	22,22	16,67	8	3,9	72,7	12,50	17,25
939	8	6	2,9	75,0	16,67	18,26	5	2,4	62,5	13,33	18,26
974	7	6	2,9	85,7	16,67	18,26	5	2,4	71,4	13,33	18,26
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	0	65	31,4	–	32,82	33,07	63	30,4	–	3,70	38,39

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-69: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	19,47	28,91	–	–	–	–	–
36	188	171	87,7	91,0	18,32	26,36	166	85,1	88,3	-1,41	27,79
71	176	156	80,0	88,6	20,30	27,19	152	78,0	86,4	0,66	29,33
106	155	138	70,8	89,0	19,57	26,33	135	69,2	87,1	1,23	30,04
141	133	120	61,5	90,2	17,22	24,44	117	60,0	88,0	-0,28	29,20
176	118	105	53,9	89,0	20,00	27,97	103	52,8	87,3	0,97	29,32
211	101	91	46,7	90,1	19,05	25,89	90	46,2	89,1	0,37	28,04
246	86	77	39,5	89,5	18,61	26,76	76	39,0	88,4	-0,88	31,26
281	80	73	37,4	91,3	21,46	29,06	72	36,9	90,0	1,85	31,09
316	74	65	33,3	87,8	17,44	24,37	64	32,8	86,5	-2,08	30,21
351	68	57	29,2	83,8	15,20	20,96	56	28,7	82,3	-3,57	28,20
386	60	50	25,6	83,3	13,33	21,30	49	25,1	81,7	-7,48	30,63
421	54	45	23,1	83,3	13,33	22,92	45	23,1	83,3	-8,89	32,10
456	46	41	21,0	89,1	13,82	21,05	40	20,5	87,0	-6,67	25,26
491	42	41	21,0	97,6	13,82	21,05	40	20,5	95,2	-8,33	27,99
526	41	36	18,5	87,8	12,96	19,96	35	18,0	85,4	-9,52	25,01
561	41	37	19,0	90,2	22,52	26,12	36	18,5	87,8	1,85	29,76
596	39	35	18,0	89,7	16,19	20,41	34	17,4	87,2	-3,92	29,32
631	38	32	16,4	84,2	15,63	20,71	32	16,4	84,2	-2,08	28,00
666	38	32	16,4	84,2	16,67	18,93	31	15,9	81,6	-3,23	29,00
701	35	29	14,9	82,9	16,09	16,95	28	14,4	80,0	-1,19	30,74
736	33	24	12,3	72,7	13,89	16,79	23	11,8	69,7	-1,45	29,26
771	31	22	11,3	71,0	16,67	17,06	22	11,3	71,0	1,52	29,95
806	29	23	11,8	79,3	13,04	19,43	22	11,3	75,9	-3,03	27,04
841	23	19	9,7	82,6	10,53	15,92	18	9,2	78,3	-7,41	31,43
876	20	14	7,2	70,0	9,52	15,63	14	7,2	70,0	-7,14	26,73
911	16	11	5,6	68,8	15,15	22,92	11	5,6	68,8	9,09	26,21

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	13,33	17,21	10	5,1	76,9	6,67	21,08
981	11	7	3,6	63,6	4,76	12,60	7	3,6	63,6	-4,76	12,60
1016	6	5	2,6	83,3	6,67	14,91	5	2,6	83,3	6,67	14,91
1051	6	4	2,1	66,7	8,33	16,67	4	2,1	66,7	8,33	16,67
1086	4	4	2,1	100,0	8,33	16,67	4	2,1	100,0	8,33	16,67
1121	4	4	2,1	100,0	8,33	16,67	4	2,1	100,0	8,33	16,67
1156	2	1	0,5	50,0	0,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41,0	–	20,00	26,31	79	40,5	–	1,27	29,45

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	194	93,7	93,7	23,71	29,37	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	22,04	30,18	178	86,0	89,0	-2,81	25,27
43	189	177	85,5	93,7	23,16	29,25	172	83,1	91,0	-0,58	28,03
64	183	163	78,7	89,1	22,09	28,26	157	75,8	85,8	-3,40	27,52
85	174	155	74,9	89,1	22,15	28,24	149	72,0	85,6	-3,58	25,74
106	164	146	70,5	89,0	22,15	29,11	140	67,6	85,4	-3,10	27,67
127	153	134	64,7	87,6	22,89	28,73	129	62,3	84,3	-2,07	28,18
148	142	120	58,0	84,5	21,67	27,55	115	55,6	81,0	-3,77	26,03
169	132	108	52,2	81,8	23,46	29,63	103	49,8	78,0	-2,27	32,76
204	117	101	48,8	86,3	22,44	28,33	96	46,4	82,1	-5,21	29,15
239	103	84	40,6	81,6	20,63	26,34	81	39,1	78,6	-5,35	28,12
274	92	82	39,6	89,1	20,73	27,54	78	37,7	84,8	-6,41	30,42
309	82	72	34,8	87,8	19,91	25,43	68	32,9	82,9	-5,88	29,33
344	68	60	29,0	88,2	22,78	26,39	56	27,1	82,4	-5,95	30,56
379	62	52	25,1	83,9	20,51	23,01	49	23,7	79,0	-10,88	29,18
414	57	46	22,2	80,7	20,29	27,65	44	21,3	77,2	-12,12	30,58
449	50	40	19,3	80,0	24,17	29,22	39	18,8	78,0	-9,40	28,56
484	46	37	17,9	80,4	26,13	28,47	36	17,4	78,3	-4,63	32,02
519	40	31	15,0	77,5	22,58	26,37	30	14,5	75,0	-11,11	36,44
554	38	26	12,6	68,4	24,36	27,58	25	12,1	65,8	-5,33	28,35
589	35	24	11,6	68,6	23,61	30,26	23	11,1	65,7	-7,25	37,55
624	34	25	12,1	73,5	21,33	27,01	24	11,6	70,6	-6,94	27,77
659	31	23	11,1	74,2	23,19	23,43	22	10,6	71,0	-4,55	25,81
694	30	20	9,7	66,7	16,67	20,23	19	9,2	63,3	-7,02	23,78
729	26	20	9,7	76,9	20,00	22,69	19	9,2	73,1	-10,53	24,98
764	21	16	7,7	76,2	20,83	23,96	15	7,3	71,4	-8,89	29,46
799	21	16	7,7	76,2	27,08	27,81	15	7,3	71,4	-4,44	30,52

EORTC-QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	15,38	22,01	12	5,8	66,7	-16,67	33,33
869	16	10	4,8	62,5	16,67	23,57	9	4,4	56,3	-7,41	27,78
904	11	9	4,4	81,8	14,81	24,22	8	3,9	72,7	-8,33	29,55
939	8	6	2,9	75,0	16,67	18,26	5	2,4	62,5	-6,67	27,89
974	7	6	2,9	85,7	16,67	18,26	5	2,4	71,4	-6,67	27,89
1009	5	3	1,5	60,0	11,11	19,25	3	1,5	60,0	-11,11	19,25
1044	3	3	1,5	100,0	11,11	19,25	3	1,5	100,0	-11,11	19,25
1079	3	2	1,0	66,7	0,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	0,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	0,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	24,1	31,46	63	30,4	–	5,82	25,07

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30, Werte in Punkte/Woche		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Symptomskala Fatigue	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	0,03	0,05
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	-0,02 (0,04; [-0,11; 0,07]; 0,6726)	
Symptomskala Übelkeit/Erbrechen	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,03	-0,03
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	-0,01 (0,03; [-0,06; 0,05]; 0,8275)	
Symptomskala Schmerz	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	0,05	0,11
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	-0,06 (0,05; [-0,16; 0,05]; 0,2756)	
Symptomitem Appetitverlust	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,01	0,00
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	-0,01 (0,04; [-0,08; 0,06]; 0,7957)	
Symptomitem Diarrhö	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	182	188
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	0,01	0,11
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	-0,1 (0,04; [-0,18; -0,02]; 0,0148)	
Symptomitem Dyspnoe	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	0,01	0,00
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	0,01 (0,04; [-0,08; 0,10]; 0,8468)	
Symptomitem Obstipation	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	184	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,11	-0,12
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	0,01 (0,04; [-0,07; 0,10]; 0,7626)	

EORTC-QLQ-C30, Werte in Punkte/Woche		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Symptomitem Insomnie	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	183	188
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,10	-0,04
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	-0,06 (0,05; [-0,16; 0,04]; 0,2477)	
Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	182	187
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	0,02	0,03
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE; [95 %-KI]; p-Wert)	0,00 (0,05; [-0,1; 0,1]; 0,9267)	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten) SE: Standardfehler (Standard Error); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – Responderanalyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		N = 195	N = 207
Symptomskala Fatigue	Patienten mit Wert, M	192	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	119 (62,0)	111 (56,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	73 (38,0)	86 (43,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,63 [3,48; 6,93]	4,17 [2,89; 11,1]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,09 [0,84; 1,41]; 0,5341	
Symptomskala Übelkeit/ Erbrechen	Patienten mit Wert, M	192	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	135 (70,3)	90 (45,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	57 (29,7)	107 (54,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,33 [1,41; 3,94]	9,03 [5,09; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2 [1,52; 2,63]; < 0,0001	
Symptomskala Schmerz	Patienten mit Wert, M	192	196
	Patienten mit Ereignis, n (%)	112 (58,3)	128 (65,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	80 (41,7)	68 (34,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,67 [3,52; 8,11]	2,56 [2,1; 3,71]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,73 [0,56; 0,94]; 0,0157	
Symptomitem Appetitverlust	Patienten mit Wert, M	192	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	141 (73,4)	116 (58,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	51 (26,6)	81 (41,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,33 [2,33; 3,52]	4,17 [3,48; 5,88]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,49 [1,16; 1,91]; 0,0018	
Symptomitem Diarrhö	Patienten mit Wert, M	190	195
	Patienten mit Ereignis, n (%)	97 (51,1)	97 (49,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	93 (49,0)	98 (50,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	6,97 [5,82; 10,61]	6,7 [4,24; 19,35]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,91 [0,69; 1,22]; 0,5362	
Symptomitem Dyspnoe	Patienten mit Wert, M	192	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	111 (57,8)	120 (60,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	81 (42,2)	77 (39,1)

EORTC-QLQ-C30		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod			
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	5,09 [3,48; 8,15]	2,83 [2,1; 4,86]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,8 [0,61; 1,03]; 0,0879	
Symptomitem Obstipation	Patienten mit Wert, M	191	196
	Patienten mit Ereignis, n (%)	110 (57,6)	104 (53,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	81 (42,4)	92 (46,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,6 [3,48; 6,93]	4,86 [3,25; 12,45]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,02 [0,78; 1,34]; 0,8631	
Symptomitem Insomnie	Patienten mit Wert, M	190	195
	Patienten mit Ereignis, n (%)	110 (57,9)	119 (61,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	80 (42,1)	76 (39,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,83 [3,48; 8,54]	3,48 [2,79; 6,87]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,85 [0,65; 1,11]; 0,2281	
Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten	Patienten mit Wert, M	190	194
	Patienten mit Ereignis, n (%)	79 (41,6)	81 (41,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	111 (58,4)	113 (58,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	16,16 [8,28; NA]	21,29 [9,26; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,97 [0,71; 1,33]; 0,8468	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Anzahl Patienten mit Wert (Baselinewert und mind. 1 Nachfolgewert); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Mit dem EORTC-QLQ-C30 können Patienten ihre allgemeine Symptomatik und Lebensqualität angeben. Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz, sowie die Symptomitems Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie und finanzielle Schwierigkeiten ausgewertet. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die jeweilige Symptomatik.

In der Studie BOSTON lagen die Rücklaufquoten aller Patienten für alle Symptomskalen und -items bis 3,5 Monate bei über 70 %. Die Rücklaufquoten der Patienten in Behandlung lagen

bis mindestens 17 Monate bei > 70 % und bis zum Ende der Behandlungen nach ca. 3 Jahren bei mindestens 50 % (siehe Tabelle 4-53 bis Tabelle 4-70).

Die Symptome Fatigue und Schmerz beeinträchtigen die Patienten bei Studienbeginn durchschnittlich am deutlichsten. Der Mittelwert dieser Skalen lag in beiden Studienarmen zu Studienbeginn mit über 30 Punkten gegenüber den anderen Skalen am höchsten. Die Symptomatik Fatigue nahm in beiden Studienarmen im Laufe der Zeit etwas ab. Die Symptomatik Schmerz konnte im SVd-Studienarm gegenüber dem Vd-Studienarm signifikant reduziert werden (Mittelwerte bis 25 bzw. 36 Punkte). Die Mittelwerte für die Symptomskalen und -items zu Studienbeginn lagen für Insomnie bei ca. 26 Punkten, für finanzielle Schwierigkeiten um 20 Punkte, für Dyspnoe bei ca. 18 Punkten, für Obstipation und Appetitverlust um die 14 Punkte, für Diarrhö bei ca. 8,5 Punkten und für Übelkeit/Erbrechen bei ca. 4,6 Punkten. Im SVd-Studienarm zeigte sich eine verstärkte Symptomatik bei Übelkeit/Erbrechen und Appetitverlust (Mittelwerte bis zu 16 bzw. 30 Punkten) im Gegensatz zum Vd-Studienarm (Mittelwerte bis 11 bzw. 15 Punkte). Es liegen sehr große individuelle Unterschiede in der Symptomatik vor, was sich in einer großen Standardabweichung zwischen 10 und 30 Punkten für alle Skalen zeigt.

Im Mittel können die Symptome im Studienverlauf in beiden Studienarmen weitestgehend stabil gehalten werden. Aus der kontinuierlichen Auswertung ergeben sich geschätzte wöchentliche Änderungsraten von maximal $\pm 0,12$ Punkten/Woche. Die mittleren Differenzen der wöchentlichen Änderungsrate liegen für alle Symptomskalen und -items bei maximal $\pm 0,1$ Punkten/Woche. Die Symptomatik Diarrhö mit der höchsten geschätzten wöchentlichen Änderungsrate ist im SVd-Studienarm etwas geringer als im Vd-Studienarm (0,01 vs. 0,11 Punkte/Woche; Mittlere Differenz der wöchentlichen Änderungsrate: -0,1 Punkte/Woche; p-Wert: 0,0148).

Trotz der durchschnittlich eher moderaten Symptomatik verschlechterte sich der Zustand im Studienverlauf bei vielen Patienten in beiden Studienarmen. Hinsichtlich einer klinisch relevanten Verschlechterung (Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod) sind die Symptomatiken Fatigue, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie in beiden Studienarmen vergleichbar. Ähnlich viele Patienten (ca. 50 – 60 %) erlitten ein Ereignis und die Symptomatik verschlechterte sich im Median nach ca. 3 bis 6 Monaten. Auch die Symptomatik finanzielle Schwierigkeiten war in beiden Studienarmen vergleichbar; jedoch waren etwas weniger Patienten betroffen (SVd: 41,6 %, Vd: 41,8 %) und die Verschlechterung trat erst später auf (mediane Zeit bis Ereignis: SVd: 16,16 Monate; Vd: 21,29 Monate). Eine Verschlechterung der Symptomatik Übelkeit/Erbrechen trat im SVd-Studienarm häufiger auf als im Vd-Studienarm (SVd: 135 Patienten von 192 Patienten mit Wert, 70,3 %; Vd: 90 Patienten von 197 Patienten, 45,7 %). Die Verschlechterung setzte bei der Behandlung mit Selnexor deutlich früher ein als ohne Selnexor (mediane Zeit bis zum Ereignis: SVd: 2,33 Monate; Vd: 9,03 Monate). Das Risiko einer Verschlechterung der Symptomatik Übelkeit/Erbrechen war im SVd-Studienarm doppelt so hoch wie im Vd-Studienarm (HR [95 %-KI]: 2,00 [1,52; 2,63]; $p < 0,0001$). Auch die Verschlechterung der Symptomatik Appetitverlust trat im SVd-Studienarm häufiger auf als im Vd-Studienarm (SVd: 141 von

192 Patienten, 73,4 %; Vd: 116 von 197 Patienten, 58,9 %) und setzte auch früher ein (mediane Zeit bis Ereignis: SVd: 2,33 Monate; Vd: 4,17 Monate). Das Risiko einer Verschlechterung der Symptomatik Appetitverlust war im SVd-Studienarm gegenüber dem Vd-Studienarm signifikant um 49 % erhöht (HR [95%-KI]: 1,49 [1,16; 1,91]; p = 0,0018).

Eine Verschlechterung der Symptomatik Schmerz trat im SVd-Studienarm seltener auf als im Vd-Studienarm (SVd: 112 von 192 Patienten mit Wert, 58,3 %; Vd: 128 von 196 Patienten mit Wert, 65,3 %). Die Verschlechterung trat bei der Behandlung mit Selinexor später ein (mediane Zeit bis Ereignis: SVd: 4,67 Monate; Vd: 2,56 Monate). Das Risiko einer Verschlechterung der Symptomatik Schmerz war im SVd-Studienarm gegenüber dem Vd-Studienarm statistisch signifikant um 27 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,56; 0,94]; p = 0,0157). Die hohe Patientenrelevanz der Schmerzskala zeigt sich auch in der zugeordneten Frage „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ (bezogen auf die letzte Woche).

Die reduzierte Schmerz-Symptomatik stellt einen relevanten Vorteil von Selinexor dar und ist auf die geringere PN-Symptomatik zurückzuführen (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3). Weil die durch die PN hervorgerufenen Schmerzen die Patienten sehr langfristig belasten und die gastrointestinalen Symptome nur kurzfristig auftreten (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5), ist ein Vorteil in der Schmerz-Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet höher zu gewichten als ein Nachteil der gastrointestinalen Symptomatik.

Die Sensitivitätsanalyse der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen und -items, bei der verstorbene Patienten zensiert wurden, ergab vergleichbare Ergebnisse wie die Hauptauswertung. Teilweise verlängern sich die medianen Zeiten bis zum Ereignis (Übelkeit: Vd: 23,4 Monate (von 9 Monaten); Diarrhö: beide Studienarme ca. 2 Monate verlängert; Dyspnoe: je Studienarm ca. 1 Monat verlängert; Obstipation: Vd: ca. 2 Monate verlängert; finanzielle Schwierigkeiten: SVd: ca. 2 Monate, Vd: 7 Monate). Des Weiteren ergibt sich für das Symptomitem Dyspnoe ein signifikanter Vorteil durch Selinexor (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,56; 0,96]; p-Wert = 0,0240). Insgesamt ändert sich die Gesamteinschätzung jedoch nicht.

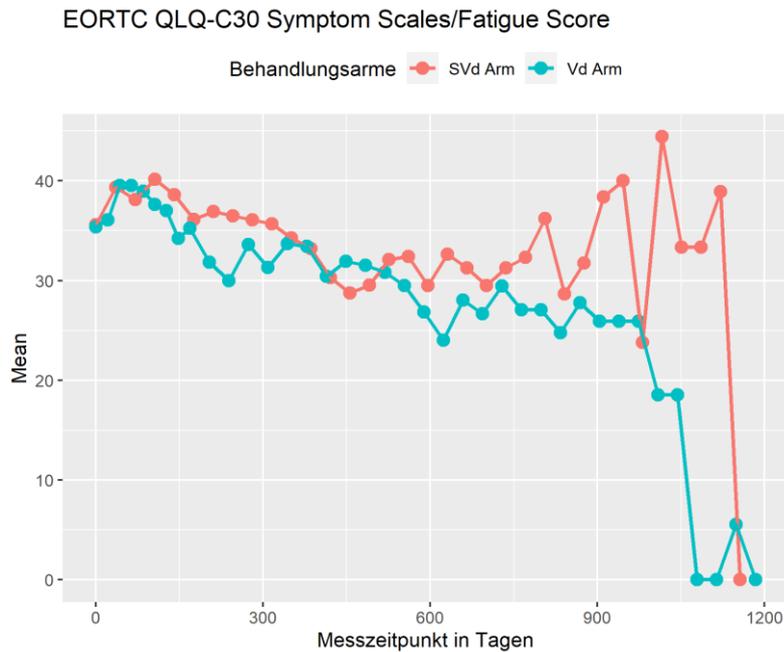


Abbildung 4-20: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

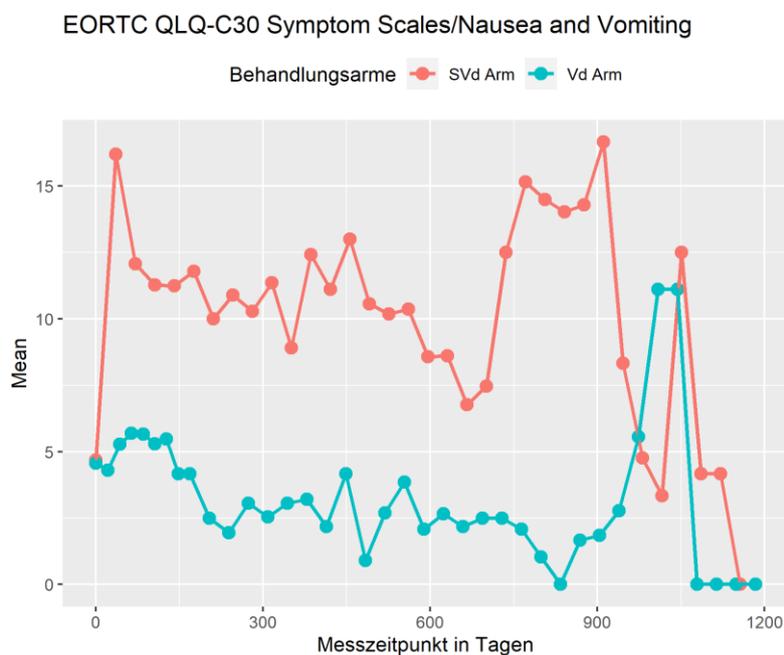


Abbildung 4-21: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

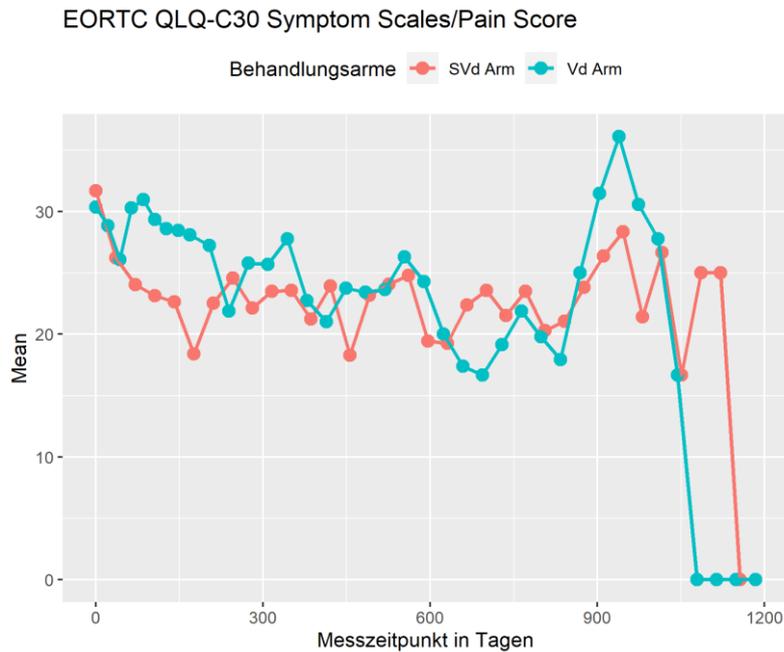


Abbildung 4-22: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

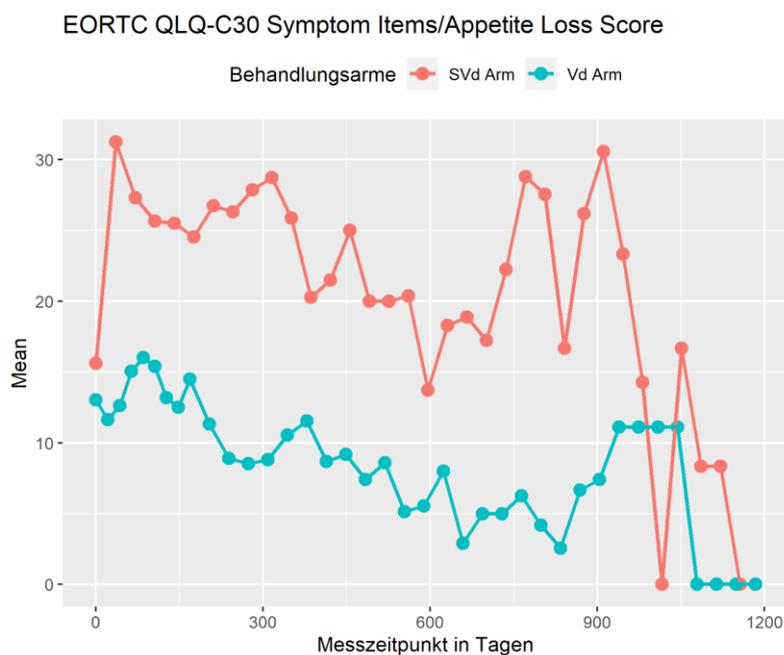


Abbildung 4-23: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

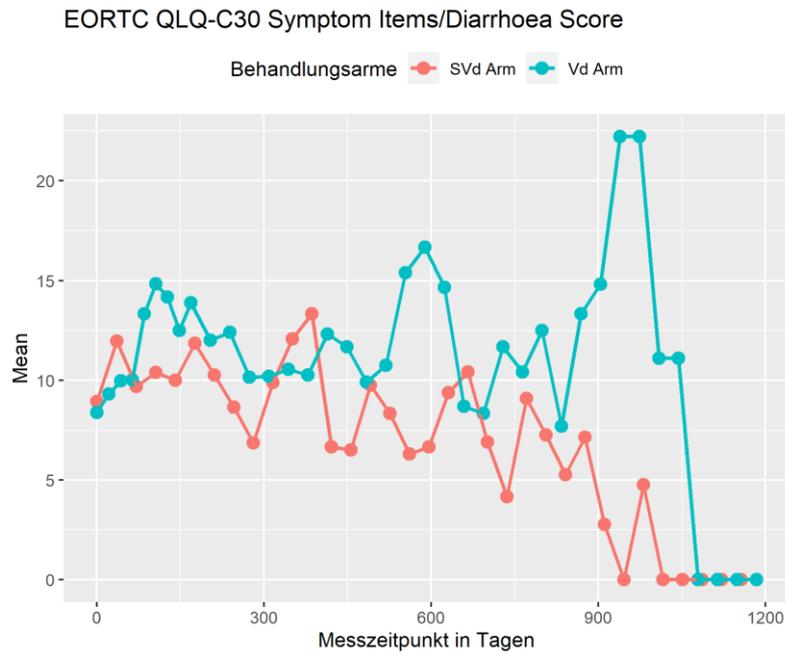


Abbildung 4-24: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

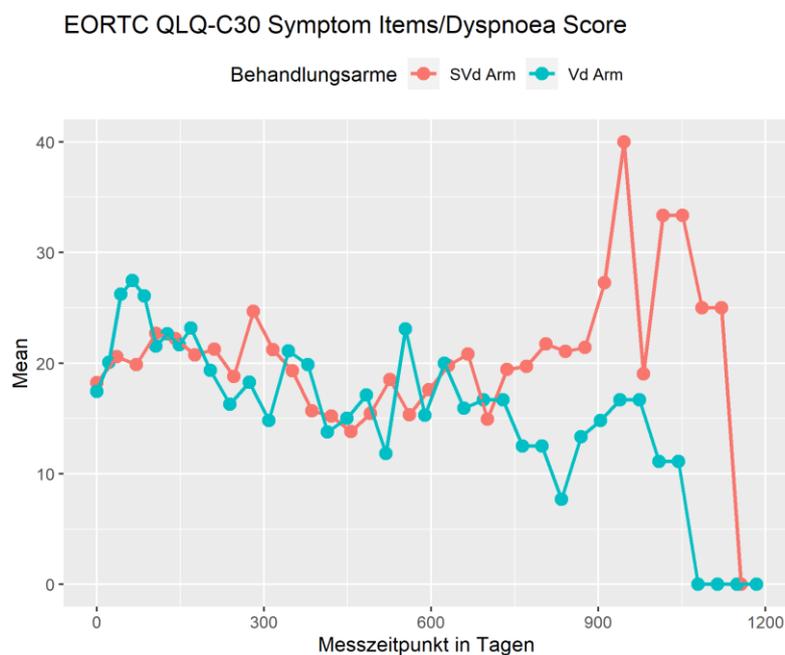


Abbildung 4-25: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Dyspnoe über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

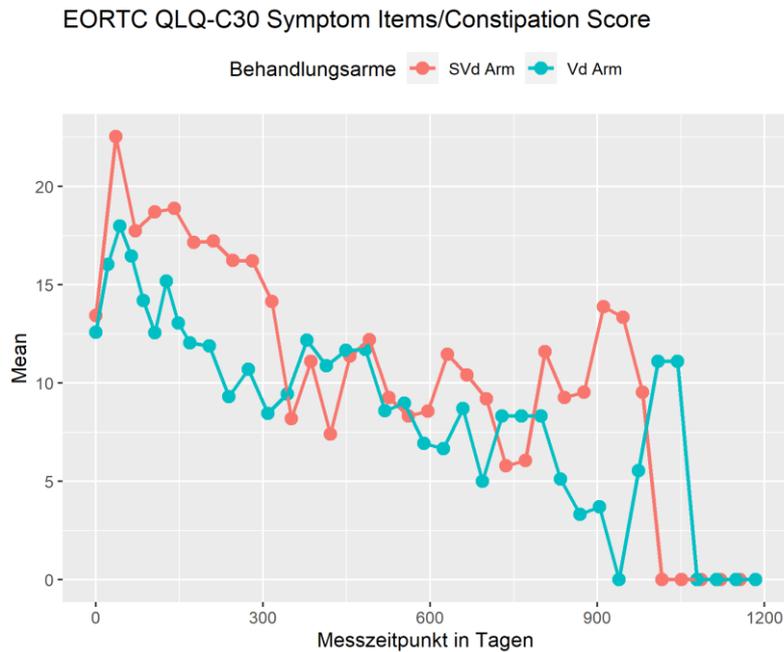


Abbildung 4-26: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Obstipation über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

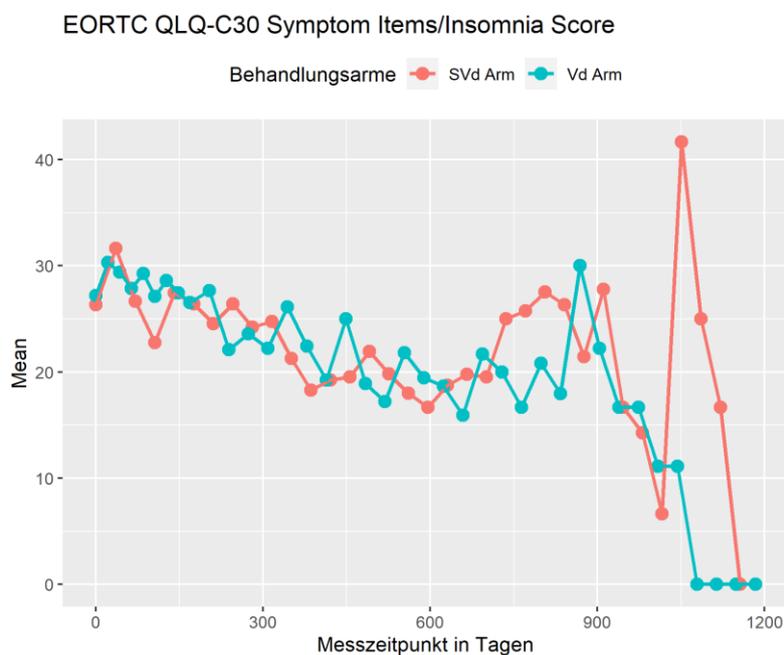


Abbildung 4-27: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem Insomnie über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

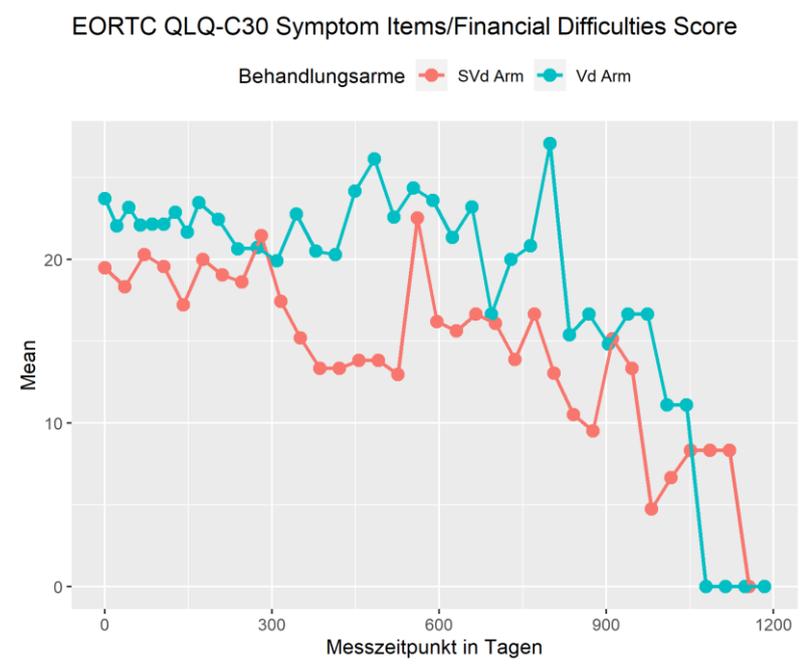


Abbildung 4-28: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

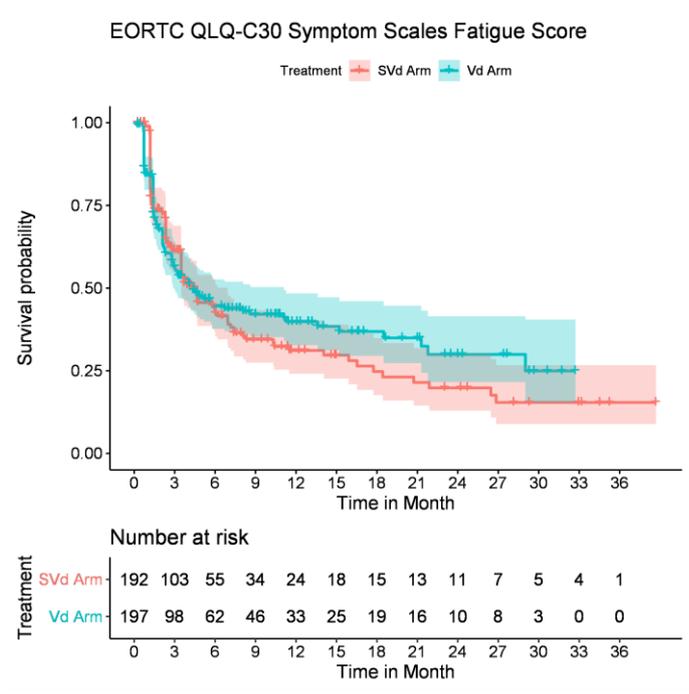


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

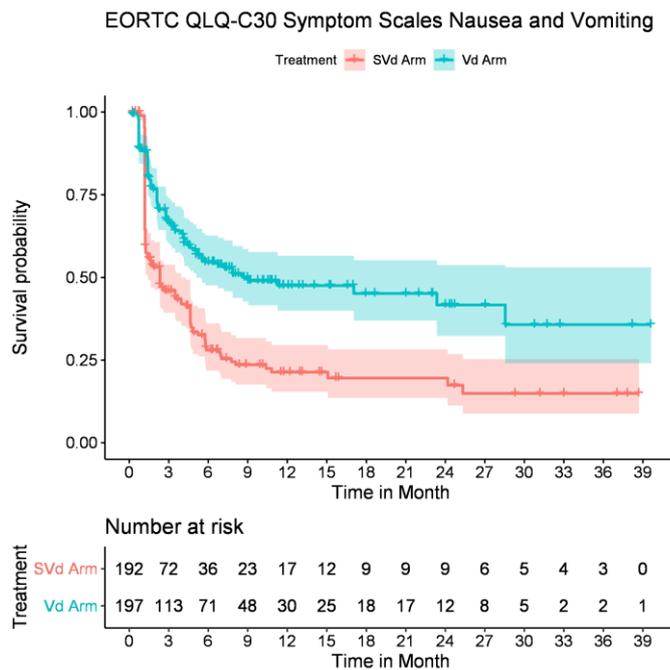


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

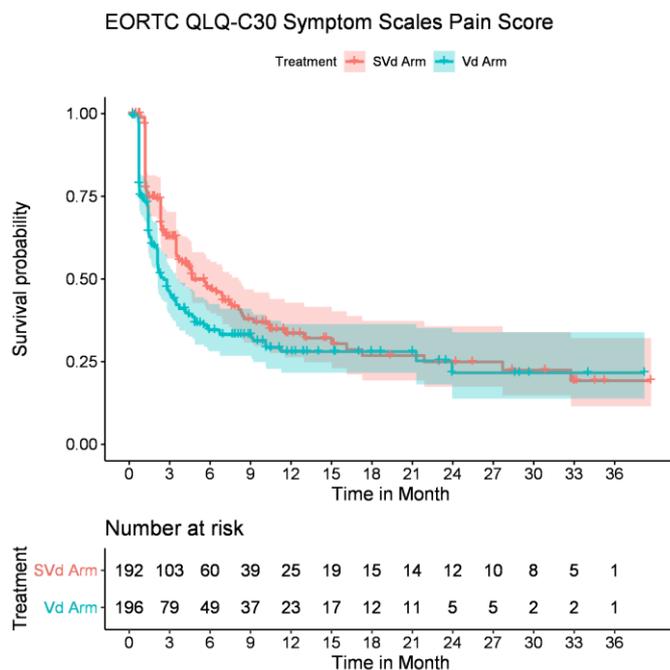


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

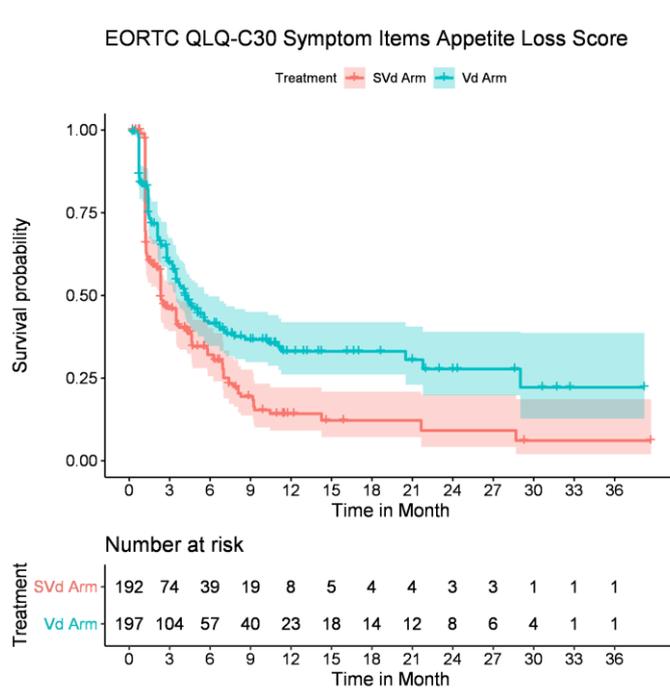


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

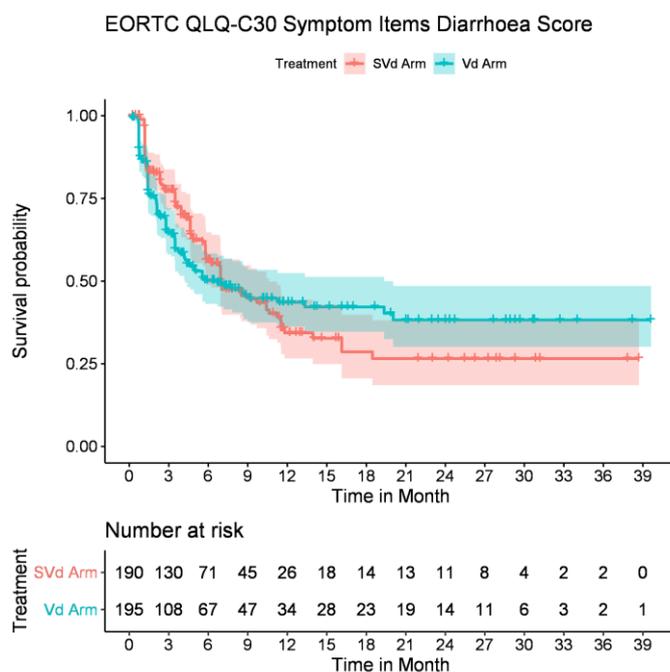


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

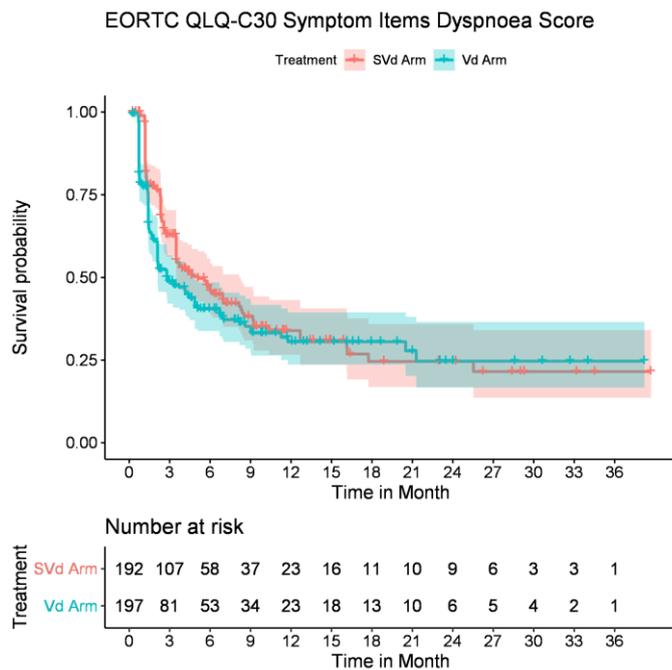


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Dyspnoe – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

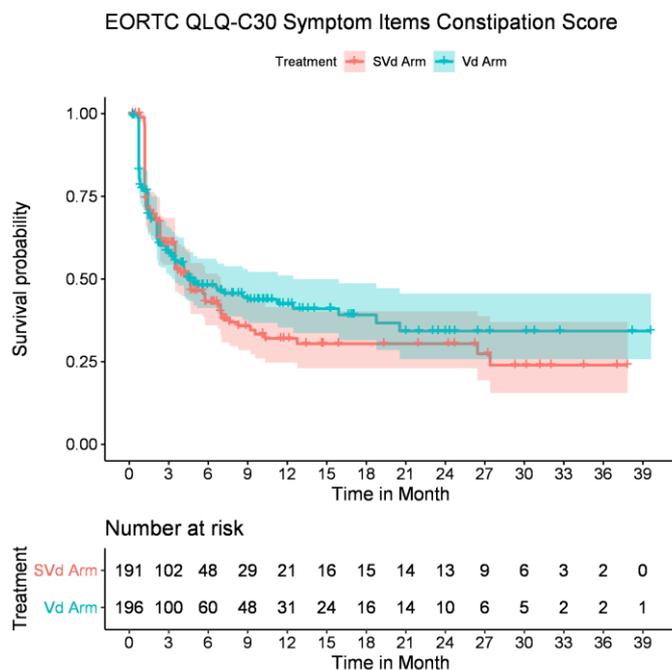


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Obstipation – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

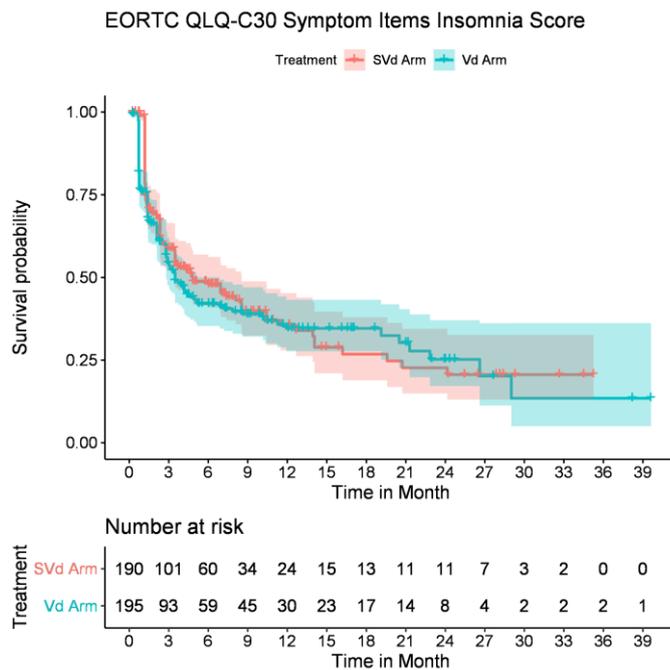


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Insomnie – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

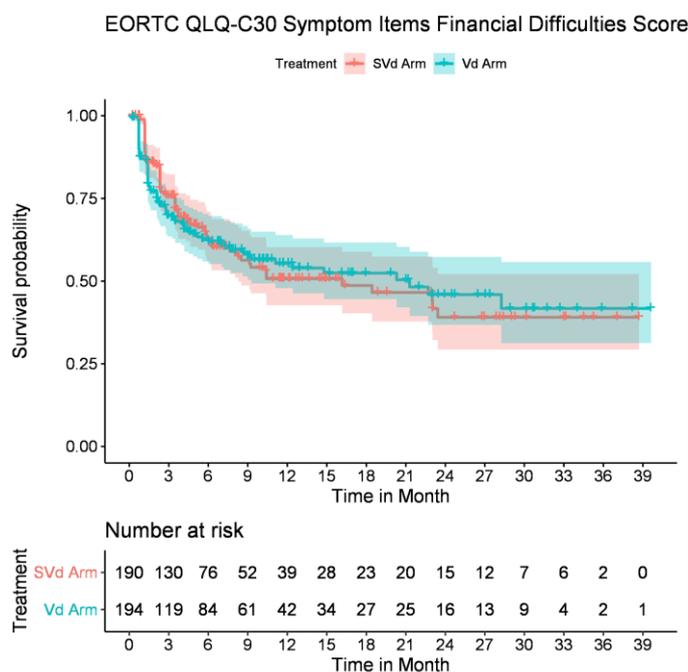


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Kapitel 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Der EORTC-QLQ-C30 umfasst sowohl Symptomskalen und -items, als auch Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitstataus und die Lebensqualität. Vom Patienten werden die Fragen der Symptom-, beziehungsweise Funktionsskalen und Symptomitems mit 1 bis 4 für „überhaupt nicht“ bis „sehr“ beantwortet. Die Fragen bezüglich des globalen Gesundheitszustands und der Lebensqualität werden dagegen von 1 bis 7 von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ beantwortet. Aus den Ergebnissen der Fragen wird je Skala ein Mittelwert errechnet (Raw Score). Der Raw Score der Skalen und die Scores der Einzelitems werden mittels einer linearen Transformation auf eine 0 – 100 Skala normiert. Die lineare Transformation wird so ausgeführt, dass im Ergebnis ein hoher Score auf den Funktionsskalen einer guten Funktion, ein hoher Score auf den übrigen Skalen oder Einzelitems einer hohen Symptomlast entspricht [32]. Fehlende Daten wurden wie im Scoring-Manual beschrieben behandelt [32]: Der Raw Score wurde nur wie oben beschrieben berechnet, wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala (zum Beispiel 3 von 6, oder 4 von 5 Fragen) beantwortet worden waren. Daraus folgt auch, dass Werte von fehlenden Einzelitems nicht bestimmt worden sind.</p> <p>Patienten in der Studie BOSTON haben den Fragebogen während des Screenings vor Studienbeginn, an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (d. h. für den SVd-Studienarm alle 5 Wochen; für den Vd-Studienarm alle 3 Wochen für die ersten 8 Zyklen, danach alle 5 Wochen) und im Rahmen der Studienendvisite ausgefüllt. Generell wurde die Erhebung an den entsprechenden Tagen durchgeführt, bevor weitere studienbezogene Aktivitäten wie Gespräche mit medizinischem Personal oder andere Untersuchungen im Rahmen der Studie stattgefunden haben. Auf Imputationen wurde verzichtet, um die Fragebogen-Ergebnisse bestmöglich darzustellen.</p> <p>Im vorliegenden Abschnitt werden die folgenden Skalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Physis ○ Rollen ○ Emotionen ○ Soziales ○ Kognition <ul style="list-style-type: none"> • Skala globale Gesundheit/Lebensqualität. <p>Die Daten des Datenschnitts vom 15.02.2021 wurden wie folgt je Studienarm (SVd und Vd, ITT-Population) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Auswertung pro Erhebungszeitpunkt je Skala bzw. Item: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung), M, ○ Aktueller Wert in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten), ○ Änderung zu Baseline in Punkten (n, % von N, % von M, Mittelwert und Standardabweichung in Punkten), ○ Grafische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit, • kontinuierliche Auswertung der Daten im Studienverlauf je Skala bzw. Item: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Patienten mit Baseline- und post-Baseline-Wert, M, ○ Differenz der geschätzten wöchentlichen Änderungsrate (Linear Mixed Effect Modell; Zielvariable: Veränderung zu Baseline; fixe Effekte: Behandlungsarm, Zeit (kontinuierlich in Wochen) und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit; Kovariate: Strata (eine vorherige PI-Therapie (ja; nein), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (1; > 1) und R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet)) und Baseline-Wert der jeweiligen Skala; zufällige Effekt: Patienten und Zeit) [95%-KI] (Normalverteilungsapproximation) und p-Wert der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit, • Durchführung von Ereigniszeitanalysen bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) [25]) oder Tod (da der Tod für diese Auswertung ein konkurrierendes Risiko darstellt) je Skala bzw. Item; Patienten ohne Ereignis wurden am Ende der Behandlungsdauer oder am letzten Tag der Studienteilnahme zensiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%), ○ Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%), ○ Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode), ○ HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test), Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet), ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf. <p>Als Sensitivitätsanalysen wurden die Ereigniszeitanalysen mit Zensierung bei Tod durchgeführt.</p>
	<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (entspricht Patienten in Behandlung); n: Anzahl Ereignisse; N:</p>

Studie	Operationalisierung
	Gesamtzahl Patienten; PI: Proteasominhibitor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); R-ISS: Revised International Staging System; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität) 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
BOSTON	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Patienten, die unter onkologischen Erkrankungen leiden, ihre allgemeine Symptomatik und Lebensqualität einschätzen können (nicht Myelom-spezifisch). Die fünf Funktionsskalen Physis, Rollen, Emotionen, Soziales und Kognition, sowie die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität werden der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet.

Das Verzerrungspotential entspricht denen der Symptomskalen und -items (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5). Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der patientenberichteten Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso besteht als sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, dass die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 in den beiden Studienarmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde. So wurde der EORTC-QLQ-C30 im SVd-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-C30 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dennoch wurde die Analyse des EORTC-QLQ-C30 für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunktes liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten der randomisierten Patienten

lagen bis 3,5 Monate bei über 70 %, die Rücklaufquoten der Patienten in Behandlung lagen bis mindestens 17 Monate bei > 70 % und bis zum Ende der Behandlungen nach ca. 3 Jahren bei mindestens 50 % (siehe Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-86). Dies spricht für eine hohe Ergebnissicherheit.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die Funktionskalen und die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Physis für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	72,51	22,01	–	–	–	–	–
36	188	176	90,3	93,6	71,42	22,56	173	88,7	92,0	-1,42	19,87
71	176	155	79,5	88,1	73,81	19,78	152	78,0	86,4	0,12	17,42
106	155	139	71,3	89,7	72,12	20,99	136	69,7	87,7	-3,75	21,65
141	133	119	61,0	89,5	71,76	19,03	116	59,5	87,2	-2,26	19,73
176	118	106	54,4	89,8	73,47	19,67	104	53,3	88,1	-1,59	20,85
211	101	91	46,7	90,1	71,85	20,80	90	46,2	89,1	-3,20	19,63
246	86	77	39,5	89,5	73,46	21,95	76	39,0	88,4	-2,76	21,84
281	80	73	37,4	91,2	75,25	19,20	72	36,9	90,0	-0,83	18,95
316	74	65	33,3	87,8	75,33	19,87	64	32,8	86,5	-1,41	21,14
351	68	58	29,7	85,3	75,86	18,64	57	29,2	83,8	-2,22	19,65
386	60	51	26,2	85,0	79,61	16,41	50	25,6	83,3	0,80	20,63
421	54	45	23,1	83,3	81,33	14,74	45	23,1	83,3	1,93	19,83
456	46	41	21,0	89,1	80,00	17,89	40	20,5	87,0	-1,83	14,24
491	42	41	21,0	97,6	76,50	19,35	40	20,5	95,2	-3,92	21,26
526	41	36	18,5	87,8	79,81	15,41	35	18,0	85,4	-0,95	14,38
561	41	37	19,0	90,2	75,86	18,15	36	18,5	87,8	-5,56	16,68
596	39	35	18,0	89,7	81,71	15,45	34	17,4	87,2	0,39	13,43
631	38	32	16,4	84,2	79,17	17,74	32	16,4	84,2	-2,50	18,99
666	38	32	16,4	84,2	76,67	18,47	31	15,9	81,6	-3,44	17,12
701	35	29	14,9	82,9	80,46	15,01	28	14,4	80,0	-2,38	17,33
736	33	24	12,3	72,7	81,11	15,06	23	11,8	69,7	-2,32	18,60
771	31	22	11,3	71,0	75,45	17,26	22	11,3	71,0	-5,76	20,50
806	29	22	11,3	75,9	78,48	14,39	22	11,3	75,9	-5,45	18,01
841	23	18	9,2	78,3	81,48	13,44	17	8,7	73,9	-2,35	14,71
876	20	14	7,2	70,0	79,05	19,19	14	7,2	70,0	-4,29	20,85
911	16	12	6,2	75,0	75,56	18,05	12	6,2	75,0	-6,67	20,89

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	75,33	21,09	10	5,1	76,9	-6,67	29,31
981	11	7	3,6	63,6	86,67	12,17	7	3,6	63,6	6,67	17,21
1016	6	5	2,6	83,3	68,00	25,12	5	2,6	83,3	-13,33	21,6
1051	6	4	2,1	66,7	66,67	35,28	4	2,1	66,7	-25,00	34,59
1086	4	4	2,1	100,0	66,67	28,28	4	2,1	100,0	-25,00	29,00
1121	4	4	2,1	100,0	75,00	27,42	4	2,1	100,0	-16,67	28,02
1156	2	1	0,5	50,0	93,33	–	1	0,5	50,0	6,67	–
EoT	–	80	41,0	–	69,46	21,52	79	40,5	–	-7,41	19,47

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-76: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Physis für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	72,98	20,63	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	71,87	20,55	181	87,4	90,5	-1,08	13,35
43	189	178	86,0	94,2	71,18	21,27	175	84,5	92,6	-2,90	16,96
64	183	165	79,7	90,2	67,81	24,05	161	77,8	88,0	-5,51	20,75
85	174	156	75,4	89,7	67,74	23,36	153	73,9	87,9	-5,90	19,59
106	164	145	70,1	88,4	69,36	23,21	142	68,6	86,6	-5,02	19,15
127	153	134	64,7	87,6	70,81	22,98	131	63,3	85,6	-4,85	19,30
148	142	120	58,0	84,5	70,47	22,88	117	56,5	82,4	-5,07	20,35
169	132	108	52,2	81,8	70,74	23,27	105	50,7	79,6	-5,62	19,57
204	117	100	48,3	85,5	74,00	19,66	97	46,9	82,9	-1,43	16,68
239	103	86	41,6	83,5	76,40	19,99	83	40,1	80,6	1,67	17,61
274	92	82	39,6	89,1	75,20	19,88	79	38,2	85,9	0,02	17,38
309	82	71	34,3	86,6	74,74	21,26	68	32,9	82,9	-0,37	17,68
344	68	60	29,0	88,2	73,22	23,66	57	27,5	83,8	-0,47	16,71
379	62	52	25,1	83,9	74,07	21,46	50	24,2	80,7	-0,17	14,35
414	57	46	22,2	80,7	74,64	20,49	45	21,7	79,0	-0,89	14,04
449	50	40	19,3	80,0	75,08	21,44	39	18,8	78,0	-0,6	13,76
484	46	37	17,9	80,4	74,73	22,04	36	17,4	78,3	-2,08	15,41
519	40	31	15,0	77,5	75,05	20,73	30	14,5	75,0	0,44	15,26
554	38	26	12,6	68,4	71,28	23,46	25	12,1	65,8	-4,27	19,71
589	35	24	11,6	68,6	73,89	22,06	23	11,1	65,7	-1,16	18,60
624	34	25	12,1	73,5	76,80	22,12	24	11,6	70,6	-1,67	19,09
659	31	23	11,1	74,2	75,07	23,37	22	10,6	71,0	-1,21	16,02
694	30	20	9,7	66,7	80,67	20,05	19	9,2	63,3	1,05	17,11
729	26	20	9,7	76,9	74,33	23,52	19	9,2	73,1	-1,75	19,48
764	21	16	7,7	76,2	78,33	21,43	15	7,3	71,4	2,22	19,13
799	21	16	7,7	76,2	78,75	22,21	15	7,3	71,4	1,78	17,90

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	78,21	18,89	12	5,8	66,7	0,28	22,49
869	16	10	4,8	62,5	76,67	20,43	9	4,4	56,2	-6,67	17,95
904	11	9	4,4	81,8	72,59	26,55	8	3,9	72,7	-11,67	16,62
939	8	6	2,9	75,0	73,33	32,93	5	2,4	62,5	-14,67	13,66
974	7	6	2,9	85,7	74,44	28,73	5	2,4	71,4	-13,33	13,33
1009	5	3	1,5	60,0	80,00	29,06	3	1,5	60,0	-13,33	17,64
1044	3	3	1,5	100,0	80,00	24,04	3	1,5	100,0	-13,33	13,33
1079	3	2	1,0	66,7	96,67	4,71	2	1,0	66,7	-3,33	4,71
1114	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	100,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	64,82	25,21	65	31,4	–	-9,1	20,81

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-77: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Rollen für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	192	98,5	98,5	74,39	27,81	–	–	–	–	–
36	188	175	89,7	93,1	70,67	26,86	172	88,2	91,5	-3,49	26,26
71	176	156	80,0	88,6	70,94	26,43	153	78,5	86,9	-5,56	25,36
106	155	139	71,3	89,7	69,54	25,21	136	69,7	87,7	-9,93	30,86
141	133	120	61,5	90,2	67,92	24,37	117	60,0	88,0	-9,40	28,98
176	118	105	53,9	89,0	71,27	25,27	103	52,8	87,3	-7,28	26,58
211	101	91	46,7	90,1	70,33	27,87	90	46,2	89,1	-7,04	24,73
246	86	78	40,0	90,7	70,73	27,15	77	39,5	89,5	-7,79	30,78
281	80	73	37,4	91,3	69,41	27,22	72	36,9	90,0	-7,87	29,47
316	74	66	33,9	89,2	68,94	31,34	65	33,3	87,8	-8,97	33,73
351	68	58	29,7	85,3	67,24	28,61	57	29,2	83,8	-12,87	33,63
386	60	51	26,2	85,0	73,86	25,66	50	25,6	83,3	-6,00	32,95
421	54	46	23,6	85,2	76,09	21,56	46	23,6	85,2	-4,35	32,67
456	46	41	21,0	89,1	76,83	24,12	40	20,5	87,0	-5,42	25,71
491	42	41	21,0	97,6	77,24	27,07	40	20,5	95,2	-3,75	33,86
526	41	36	18,5	87,8	70,83	23,36	35	18,0	85,4	-9,52	30,86
561	41	37	19,0	90,2	74,32	28,49	36	18,5	87,8	-7,87	35,74
596	39	35	18,0	89,7	79,05	22,99	34	17,4	87,2	-4,41	24,38
631	38	32	16,4	84,2	75,52	21,58	32	16,4	84,2	-8,85	26,43
666	38	32	16,4	84,2	77,60	20,57	31	15,9	81,6	-5,91	21,75
701	35	29	14,9	82,9	81,61	19,08	28	14,4	80,0	-5,95	21,86
736	33	24	12,3	72,7	83,33	19,66	23	11,8	69,7	-7,25	23,48
771	31	22	11,3	71,0	70,45	18,50	22	11,3	71,0	-17,42	23,84
806	29	23	11,8	79,3	73,19	22,33	22	11,3	75,9	-16,67	28,64
841	23	19	9,7	82,6	78,95	21,40	18	9,2	78,3	-10,19	21,50
876	20	14	7,2	70,0	72,62	24,98	14	7,2	70,0	-11,90	24,83
911	16	12	6,2	75,0	70,83	23,70	12	6,2	75,0	-13,89	33,21

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	71,67	23,64	10	5,1	76,9	-10,00	25,09
981	11	7	3,6	63,6	80,95	17,82	7	3,6	63,6	2,38	33,92
1016	6	5	2,6	83,3	73,33	27,89	5	2,6	83,3	-16,67	16,67
1051	6	4	2,1	66,7	70,83	34,36	4	2,1	66,7	-29,17	34,36
1086	4	4	2,1	100,0	66,67	38,49	4	2,1	100,0	-33,33	38,49
1121	4	4	2,1	100,0	70,83	39,38	4	2,1	100,0	-29,17	39,38
1156	2	1	0,5	50,0	100,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41,0	–	63,33	29,34	79	40,5	–	-17,72	30,7

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-78: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Rollen für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	196	94,7	94,7	72,87	25,65	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	69,53	29,22	180	87,0	90,0	-4,07	28,50
43	189	177	85,5	93,7	66,95	29,38	174	84,1	92,1	-6,9	28,57
64	183	164	79,2	89,6	67,68	28,46	160	77,3	87,4	-5,73	29,50
85	174	156	75,4	89,7	66,88	27,95	152	73,4	87,4	-7,68	27,19
106	164	146	70,5	89,0	69,63	26,96	142	68,6	86,6	-5,75	27,93
127	153	134	64,7	87,6	68,66	26,96	130	62,8	85,0	-7,56	27,30
148	142	120	58,0	84,5	70,56	24,61	116	56,0	81,7	-4,60	25,97
169	132	107	51,7	81,1	69,00	26,45	104	50,2	78,8	-7,05	24,98
204	117	100	48,3	85,5	71,00	24,69	97	46,9	82,9	-4,47	25,40
239	103	86	41,5	83,5	75,00	21,81	83	40,1	80,6	-0,40	23,42
274	92	82	39,6	89,1	71,34	24,88	79	38,2	85,9	-3,38	23,78
309	82	72	34,8	87,8	74,31	24,38	69	33,3	84,2	-1,21	27,31
344	68	60	29,0	88,2	71,39	25,13	57	27,5	83,8	-1,46	25,64
379	62	52	25,1	83,9	73,40	25,19	50	24,2	80,7	0,67	28,56
414	57	46	22,2	80,7	72,46	24,65	45	21,7	79,0	-1,85	26,88
449	50	40	19,3	80,0	75,00	22,33	39	18,8	78,0	0,85	22,93
484	46	37	17,9	80,4	73,87	22,41	36	17,4	78,3	-3,70	21,50
519	40	31	15,0	77,5	75,27	24,29	30	14,5	75,0	1,11	23,13
554	38	26	12,6	68,4	71,15	25,63	25	12,1	65,8	-7,33	21,02
589	35	24	11,6	68,6	73,61	28,62	23	11,1	65,7	0,72	29,51
624	34	25	12,1	73,5	74,67	28,92	24	11,6	70,6	-3,47	27,35
659	31	23	11,1	74,2	73,19	24,99	22	10,6	71,0	-3,03	21,60
694	30	20	9,7	66,7	79,17	21,54	19	9,2	63,3	0,00	17,57
729	26	20	9,7	76,9	75,83	23,24	19	9,2	73,1	0,00	18,43
764	21	16	7,7	76,2	73,96	25,07	15	7,3	71,4	-2,22	19,79
799	21	16	7,7	76,2	75,00	27,22	15	7,3	71,4	-1,11	19,38

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	75,64	25,11	12	5,8	66,7	0,00	21,32
869	16	10	4,8	62,5	71,67	28,38	9	4,4	56,3	-9,26	14,70
904	11	9	4,4	81,8	70,37	32,03	8	3,9	72,7	-10,42	15,27
939	8	6	2,9	75,0	69,44	37,14	5	2,4	62,5	-16,67	16,67
974	7	6	2,9	85,7	75,00	39,09	5	2,4	71,4	-10,00	14,91
1009	5	3	1,5	60,0	83,33	28,87	3	1,5	60,0	-5,56	9,62
1044	3	3	1,5	100,0	83,33	28,87	3	1,5	100,0	-5,56	9,62
1079	3	2	1,0	66,7	100,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	100,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	60,00	28,23	64	30,9	–	-13,8	29,18

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Emotionen für den SVD-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVD-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	79,61	20,40	–	–	–	–	–
36	188	172	88,2	91,5	78,34	20,29	167	85,6	88,8	-1,50	17,70
71	176	156	80,0	88,6	79,54	20,96	152	78,0	86,4	-0,38	18,85
106	155	137	70,3	88,4	78,65	19,74	134	68,7	86,5	-2,86	22,85
141	133	120	61,5	90,2	77,29	23,47	117	60,0	88,0	-2,78	22,85
176	118	105	53,9	89,0	80,40	21,40	103	52,8	87,3	-1,05	21,73
211	101	91	46,7	90,1	80,74	21,38	90	46,2	89,1	-0,86	20,92
246	86	77	39,5	89,5	81,82	19,20	76	39,0	88,4	0,77	19,30
281	80	73	37,4	91,2	82,99	18,45	72	36,9	90,0	2,43	18,31
316	74	65	33,3	87,8	81,54	19,63	64	32,8	86,5	1,17	19,91
351	68	58	29,7	85,3	81,18	21,43	57	29,2	83,8	-0,58	17,67
386	60	50	25,6	83,3	81,33	21,40	49	25,1	81,7	-0,34	15,86
421	54	45	23,1	83,3	82,04	21,90	45	23,1	83,3	-0,19	20,76
456	46	41	21,0	89,1	78,66	22,98	40	20,5	87,0	-2,71	20,27
491	42	41	21,0	97,6	79,88	24,37	40	20,5	95,2	-1,46	24,23
526	41	37	19,0	90,2	83,56	20,08	36	18,5	87,8	3,47	19,76
561	41	37	19,0	90,2	80,63	22,74	36	18,5	87,8	-0,46	19,82
596	39	35	18,0	89,7	84,05	17,43	34	17,4	87,2	2,45	20,16
631	38	32	16,4	84,2	83,33	20,41	32	16,4	84,2	0,78	20,67
666	38	32	16,4	84,2	80,99	23,78	31	15,9	81,6	1,34	22,98
701	35	29	14,9	82,9	83,33	20,29	28	14,4	80,0	-0,60	23,45
736	33	24	12,3	72,7	85,07	20,70	23	11,8	69,7	-1,81	22,88
771	31	22	11,3	71,0	76,89	26,84	22	11,3	71,0	-5,30	29,38
806	29	23	11,8	79,3	78,99	24,73	22	11,3	75,9	-4,92	28,71
841	23	19	9,7	82,6	79,39	22,11	18	9,2	78,3	-3,70	21,62
876	20	14	7,2	70,0	76,79	22,21	14	7,2	70,0	-3,57	20,86
911	16	12	6,2	75,0	80,56	18,58	12	6,2	75,0	-4,86	21,46

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	82,50	17,32	10	5,1	76,9	-5,00	18,09
981	11	7	3,6	63,6	88,10	15,11	7	3,6	63,6	3,57	9,45
1016	6	5	2,6	83,3	88,33	26,09	5	2,6	83,3	-6,67	25,28
1051	6	4	2,1	66,7	87,50	25,00	4	2,1	66,7	-10,42	20,83
1086	4	4	2,1	100,0	87,50	25,00	4	2,1	100,0	-10,42	20,83
1121	4	4	2,1	100,0	83,33	33,33	4	2,1	100,0	-14,58	29,17
1156	2	1	0,5	50,0	100,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41	–	76,35	22,75	79	40,5	–	-6,86	24,78

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Emotionen für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	197	95,2	95,2	78,68	20,23	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	81,57	17,24	181	87,4	90,5	2,98	18,47
43	189	178	86,0	94,2	82,91	18,46	175	84,5	92,6	4,62	20,79
64	183	163	78,7	89,1	81,49	19,86	159	76,8	86,9	2,94	22,21
85	174	155	74,9	89,1	78,67	22,31	152	73,4	87,4	0,68	23,56
106	164	146	70,5	89,0	79,49	21,69	143	69,1	87,2	1,20	21,21
127	153	134	64,7	87,6	81,80	19,92	131	63,3	85,6	2,63	20,49
148	142	120	58,0	84,5	80,90	21,59	117	56,5	82,4	1,42	22,59
169	132	108	52,2	81,8	80,63	20,47	105	50,7	79,6	0,16	20,25
204	117	101	48,8	86,3	83,44	20,57	98	47,3	83,8	4,37	21,74
239	103	86	41,5	83,5	82,59	19,49	83	40,1	80,6	2,84	21,80
274	92	82	39,6	89,1	82,72	19,63	79	38,2	85,9	2,85	20,54
309	82	72	34,8	87,8	83,45	18,58	69	33,3	84,2	3,99	21,70
344	68	60	29,0	88,2	81,94	22,19	57	27,5	83,8	4,39	22,05
379	62	52	25,1	83,9	82,37	19,15	50	24,2	80,7	5,50	17,87
414	57	46	22,2	80,7	84,24	19,18	45	21,7	79,0	6,11	17,53
449	50	40	19,3	80,0	83,75	18,49	39	18,8	78,0	7,69	18,47
484	46	37	17,9	80,4	81,53	18,85	36	17,4	78,3	5,32	22,46
519	40	31	15,0	77,5	83,15	19,39	30	14,5	75,0	7,04	20,16
554	38	26	12,6	68,4	81,41	22,65	25	12,1	65,8	7,00	25,65
589	35	24	11,6	68,6	87,85	19,35	23	11,1	65,7	9,06	23,83
624	34	25	12,1	73,5	85,33	21,82	24	11,6	70,6	7,99	25,95
659	31	23	11,1	74,2	85,87	13,16	22	10,6	71,0	9,09	19,40
694	30	20	9,7	66,7	86,25	14,63	19	9,2	63,3	7,89	17,67
729	26	20	9,7	76,9	85,42	13,48	19	9,2	73,1	9,65	21,02
764	21	16	7,7	76,2	85,94	14,82	15	7,3	71,4	10,00	21,64
799	21	16	7,7	76,2	86,98	13,60	15	7,3	71,4	9,44	20,14

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	84,62	18,59	12	5,8	66,7	6,94	22,71
869	16	10	4,8	62,5	79,17	28,93	9	4,4	56,2	-6,48	23,85
904	11	9	4,4	81,8	83,33	26,02	8	3,9	72,7	-5,21	18,87
939	8	6	2,9	75,0	80,56	30,12	5	2,4	62,5	-8,33	24,30
974	7	6	2,9	85,7	80,56	30,12	5	2,4	71,4	-8,33	24,30
1009	5	3	1,5	60,0	75,00	43,30	3	1,5	60,0	-11,11	33,68
1044	3	3	1,5	100,0	77,78	38,49	3	1,5	100,0	-8,33	28,87
1079	3	2	1,0	66,7	100,00	0,00	2	1,0	66,7	8,33	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	8,33	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	8,33	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	100,00	–	1	0,5	100,0	8,33	–
EoT	–	65	31,4	–	74,10	24,21	65	31,4	–	-6,67	23,99

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-81: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Soziales für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziales											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	80,09	23,75	–	–	–	–	–
36	188	172	88,2	91,5	76,07	25,63	167	85,6	88,8	-3,79	22,68
71	176	156	80,0	88,6	74,57	24,93	152	78,0	86,4	-6,25	22,84
106	155	139	71,3	89,7	72,54	25,53	136	69,7	87,7	-11,03	25,36
141	133	120	61,5	90,2	77,08	23,08	117	60,0	88,0	-5,56	23,97
176	118	105	53,9	89,0	75,08	25,33	103	52,8	87,3	-6,63	24,18
211	101	91	46,7	90,1	75,46	25,38	90	46,2	89,1	-7,22	22,77
246	86	77	39,5	89,5	77,92	25,14	76	39,0	88,4	-4,39	24,40
281	80	73	37,4	91,3	78,31	26,16	72	36,9	90,0	-3,94	22,46
316	74	65	33,3	87,8	77,95	26,20	64	32,8	86,5	-4,43	23,80
351	68	58	29,7	85,3	76,15	27,59	57	29,2	83,8	-6,14	23,91
386	60	50	25,6	83,3	82,00	19,00	49	25,1	81,7	-2,04	21,15
421	54	45	23,1	83,3	83,70	23,16	45	23,1	83,3	-0,37	26,94
456	46	41	21,0	89,1	78,86	23,58	40	20,5	87,0	-4,58	24,75
491	42	41	21,0	97,6	76,42	28,62	40	20,5	95,2	-7,50	31,34
526	41	36	18,5	87,8	80,09	21,39	35	18,0	85,4	-2,38	25,29
561	41	37	19,0	90,2	74,77	25,65	36	18,5	87,8	-9,26	24,38
596	39	35	18,0	89,7	82,38	20,19	34	17,4	87,2	-2,94	19,45
631	38	32	16,4	84,2	81,25	19,28	32	16,4	84,2	-5,73	23,04
666	38	32	16,4	84,2	81,77	22,14	31	15,9	81,6	-3,23	21,70
701	35	29	14,9	82,9	79,89	19,10	28	14,4	80,0	-8,33	22,45
736	33	24	12,3	72,7	81,94	20,80	23	11,8	69,7	-10,14	23,43
771	31	22	11,3	71,0	78,03	19,51	22	11,3	71,0	-9,09	26,09
806	29	23	11,8	79,3	83,33	23,57	22	11,3	75,9	-4,55	30,94
841	23	19	9,7	82,6	84,21	15,19	18	9,2	78,3	-2,78	22,32
876	20	14	7,2	70,0	77,38	24,11	14	7,2	70,0	-9,52	29,75
911	16	12	6,2	75,0	79,17	23,70	12	6,2	75,0	-13,89	28,28

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziales											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	80,00	18,92	10	5,1	76,9	-13,33	26,99
981	11	7	3,6	63,6	88,10	15,85	7	3,6	63,6	0,00	25,46
1016	6	5	2,6	83,3	83,33	28,87	5	2,6	83,3	-13,33	32,06
1051	6	4	2,1	66,7	66,67	47,14	4	2,1	66,7	-29,17	51,59
1086	4	4	2,1	100,0	75,00	39,67	4	2,1	100,0	-20,83	43,83
1121	4	4	2,1	100,0	91,67	16,67	4	2,1	100,0	-4,17	20,97
1156	2	1	0,5	50,0	100,00	–	1	0,5	50,0	16,67	–
EoT	–	80	41,0	–	68,75	28,36	79	40,5	–	-14,56	29,40

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-82: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Soziales für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziales											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	196	94,7	94,7	74,83	26,07	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	74,37	25,65	180	87,0	90,0	-1,11	23,94
43	189	177	85,5	93,7	73,82	25,91	173	83,6	91,5	-2,22	26,29
64	183	164	79,2	89,6	73,27	27,30	159	76,8	86,9	-1,89	30,41
85	174	155	74,9	89,1	70,00	26,62	151	73,0	86,8	-5,41	24,46
106	164	146	70,5	89,0	71,58	28,04	142	68,6	86,6	-3,29	28,44
127	153	134	64,7	87,6	72,26	25,69	131	63,3	85,6	-4,07	27,74
148	142	120	58,0	84,5	71,53	27,11	117	56,5	82,4	-5,41	28,60
169	132	108	52,2	81,8	71,14	26,63	105	50,7	79,6	-6,51	29,01
204	117	101	48,8	86,3	73,10	27,59	98	47,3	83,8	-2,89	26,87
239	103	86	41,6	83,5	76,74	23,75	83	40,1	80,6	-1,81	25,77
274	92	82	39,6	89,1	74,59	26,09	79	38,2	85,9	-3,16	26,43
309	82	72	34,8	87,8	77,08	26,89	69	33,3	84,2	0,24	26,58
344	68	60	29,0	88,2	72,50	27,76	57	27,5	83,8	-0,88	25,28
379	62	52	25,1	83,9	74,36	27,31	50	24,2	80,7	1,33	26,05
414	57	46	22,2	80,7	79,35	27,48	45	21,7	79,0	2,96	28,71
449	50	40	19,3	80,0	77,50	25,19	39	18,8	78,0	2,14	22,02
484	46	37	17,9	80,4	75,23	26,82	36	17,4	78,3	0,00	23,90
519	40	31	15,0	77,5	77,96	25,60	30	14,5	75,0	5,56	29,14
554	38	26	12,6	68,4	75,64	29,53	25	12,1	65,8	0,67	31,73
589	35	24	11,6	68,6	77,78	28,09	23	11,1	65,7	4,35	33,79
624	34	25	12,1	73,5	81,33	28,59	24	11,6	70,6	4,17	30,40
659	31	23	11,1	74,2	81,16	23,19	22	10,6	71,0	5,30	20,82
694	30	20	9,7	66,7	86,67	18,42	19	9,2	63,3	6,14	26,18
729	26	20	9,7	76,9	78,33	25,99	19	9,2	73,1	4,39	26,55
764	21	16	7,7	76,2	82,29	24,7	15	7,3	71,4	8,89	22,60
799	21	16	7,7	76,2	77,08	29,74	15	7,3	71,4	4,44	26,33

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziales												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
834	18	13	6,3	72,2	79,49	25,60	12	5,8	66,7	5,56	22,84	
869	16	10	4,8	62,5	80,00	28,11	9	4,4	56,2	-1,85	13,03	
904	11	9	4,4	81,8	81,48	32,75	8	3,9	72,7	-2,08	10,68	
939	8	6	2,9	75,0	80,56	34,02	5	2,4	62,5	3,33	18,26	
974	7	6	2,9	85,7	80,56	34,02	5	2,4	71,4	3,33	18,26	
1009	5	3	1,5	60,0	88,89	19,25	3	1,5	60,0	11,11	19,25	
1044	3	3	1,5	100,0	88,89	19,25	3	1,5	100,0	11,11	19,25	
1079	3	2	1,0	66,7	100,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00	
1114	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00	
1149	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00	
1184	1	1	0,5	100,0	100,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–	
EoT	–	65	31,4	–	65,90	28,17	65	31,4	–	-12,31	28,91	

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Kognition für den SVd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognition											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	195	190	97,4	97,4	82,63	19,08	–	–	–	–	–
36	188	172	88,2	91,5	81,01	22,17	167	85,6	88,8	-2,40	19,12
71	176	156	80,0	88,6	81,30	20,51	152	78,0	86,4	-2,74	19,79
106	155	139	71,3	89,7	80,34	22,81	136	69,7	87,7	-3,92	20,91
141	133	120	61,5	90,2	80,00	20,34	117	60,0	88,0	-4,27	20,78
176	118	105	53,9	89,0	80,63	20,56	103	52,8	87,3	-4,37	21,51
211	101	91	46,7	90,1	77,29	21,45	90	46,2	89,1	-7,22	21,06
246	86	77	39,5	89,5	80,30	23,84	76	39,0	88,4	-4,82	21,91
281	80	73	37,4	91,3	82,42	18,82	72	36,9	90,0	-2,55	18,05
316	74	65	33,3	87,8	82,56	18,03	64	32,8	86,5	-2,60	19,07
351	68	57	29,2	83,8	77,78	23,43	56	28,7	82,4	-8,33	19,59
386	60	50	25,6	83,3	81,00	23,33	49	25,1	81,7	-5,44	23,91
421	54	45	23,1	83,3	82,22	20,23	45	23,1	83,3	-5,56	22,19
456	46	41	21,0	89,1	80,89	20,26	40	20,5	87,0	-7,50	18,85
491	42	41	21,0	97,6	78,86	23,87	40	20,5	95,2	-9,17	23,86
526	41	36	18,5	87,8	81,02	19,98	35	18,0	85,4	-5,24	20,52
561	41	37	19,0	90,2	80,18	24,16	36	18,5	87,8	-6,48	23,33
596	39	35	18,0	89,7	83,81	19,17	34	17,4	87,2	-5,39	20,81
631	38	32	16,4	84,2	84,38	17,93	32	16,4	84,2	-5,73	19,22
666	38	32	16,4	84,2	84,90	18,14	31	15,9	81,6	-2,69	20,23
701	35	29	14,9	82,9	83,91	21,12	28	14,4	80,0	-6,55	21,44
736	33	24	12,3	72,7	81,25	18,59	23	11,8	69,7	-10,14	21,17
771	31	22	11,3	71,0	82,58	18,88	22	11,3	71,0	-8,33	21,67
806	29	23	11,8	79,3	79,71	18,09	22	11,3	75,9	-12,88	20,53
841	23	19	9,7	82,6	84,21	14,14	18	9,2	78,3	-7,41	17,36
876	20	14	7,2	70,0	84,52	17,86	14	7,2	70,0	-5,95	19,18
911	16	12	6,2	75,0	80,56	22,29	12	6,2	75,0	-12,5	21,47

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognition											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
946	13	10	5,1	76,9	83,33	17,57	10	5,1	76,9	-10,00	17,92
981	11	7	3,6	63,6	85,71	17,82	7	3,6	63,6	-2,38	11,50
1016	6	5	2,6	83,3	83,33	28,87	5	2,6	83,3	-13,33	21,73
1051	6	4	2,1	66,7	87,5	25,00	4	2,1	66,7	-12,50	25,00
1086	4	4	2,1	100,0	91,67	16,67	4	2,1	100,0	-8,33	16,67
1121	4	4	2,1	100,0	91,67	16,67	4	2,1	100,0	-8,33	16,67
1156	2	1	0,5	50,0	100,00	–	1	0,5	50,0	0,00	–
EoT	–	80	41,0	–	75,42	23,42	79	40,5	–	-7,38	23,07

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Funktionsskala Kognition für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognition											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
0	207	196	94,7	94,7	83,84	19,09	–	–	–	–	–
22	200	186	89,9	93,0	85,22	19,40	180	87,0	90,0	1,76	18,60
43	189	178	86,0	94,2	84,08	21,02	174	84,1	92,1	0,29	20,31
64	183	164	79,2	89,6	83,13	20,80	159	76,8	86,9	-0,63	20,10
85	174	155	74,9	89,1	83,44	21,11	151	73,0	86,8	-0,22	20,82
106	164	146	70,5	89,0	82,19	22,46	142	68,6	86,6	-1,06	18,22
127	153	134	64,7	87,6	84,58	19,88	130	62,8	85,0	0,77	20,32
148	142	120	58,0	84,5	84,44	19,05	116	56,0	81,7	1,58	20,62
169	132	108	52,2	81,8	84,41	20,54	104	50,2	78,8	1,12	20,28
204	117	101	48,8	86,3	81,68	22,55	97	46,9	82,9	0,34	20,83
239	103	86	41,6	83,5	85,47	19,44	83	40,1	80,6	2,41	17,09
274	92	82	39,6	89,1	85,37	18,41	79	38,2	85,9	2,53	18,12
309	82	72	34,8	87,8	81,94	21,07	69	33,3	84,2	-1,93	19,71
344	68	60	29,0	88,2	81,67	22,90	57	27,5	83,8	0,58	19,15
379	62	52	25,1	83,9	82,69	21,38	50	24,2	80,7	2,00	17,70
414	57	46	22,2	80,7	85,14	18,67	45	21,7	79,0	2,96	18,22
449	50	40	19,3	80,0	84,58	17,45	39	18,8	78,0	2,14	13,88
484	46	37	17,9	80,4	81,98	18,58	36	17,4	78,3	-0,46	16,66
519	40	31	15,0	77,5	83,87	17,99	30	14,5	75,0	2,22	18,43
554	38	26	12,6	68,4	77,56	21,57	25	12,1	65,8	-2,67	23,41
589	35	24	11,6	68,6	81,94	23,01	23	11,1	65,7	0,00	24,10
624	34	25	12,1	73,5	80,67	21,34	24	11,6	70,6	-3,47	20,25
659	31	23	11,1	74,2	84,78	19,41	22	10,6	71,0	1,52	12,50
694	30	20	9,7	66,7	80,83	21,13	19	9,2	63,3	-5,26	15,77
729	26	20	9,7	76,9	83,33	19,50	19	9,2	73,1	-1,75	14,59
764	21	16	7,7	76,2	83,33	20,18	15	7,3	71,4	-1,11	13,31
799	21	16	7,7	76,2	87,5	17,74	15	7,3	71,4	1,11	13,31

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognition											
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207										
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline				
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)
834	18	13	6,3	72,2	91,03	11,00	12	5,8	66,7	1,39	13,22
869	16	10	4,8	62,5	83,33	31,43	9	4,4	56,3	-9,26	29,00
904	11	9	4,3	81,8	81,48	32,75	8	3,9	72,7	-14,58	28,78
939	8	6	2,9	75,0	75,00	39,09	5	2,4	62,5	-23,33	34,56
974	7	6	2,9	85,7	75,00	34,56	5	2,4	71,4	-23,33	27,89
1009	5	3	1,5	60,0	72,22	48,11	3	1,5	60,0	-22,22	38,49
1044	3	3	1,5	100,0	77,78	38,49	3	1,5	100,0	-16,67	28,87
1079	3	2	1,0	66,7	100,00	0,00	2	1,0	66,7	0,00	0,00
1114	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1149	2	2	1,0	100,0	100,00	0,00	2	1,0	100,0	0,00	0,00
1184	1	1	0,5	100,0	100,00	–	1	0,5	100,0	0,00	–
EoT	–	65	31,4	–	75,13	24,14	64	30,9	–	-9,64	23,72

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Skala globale Gesundheit/Lebensqualität für den SvD-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Skala globale Gesundheit/Lebensqualität												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SvD-Studienarm N = 195											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
0	195	190	97,4	97,4	61,75	21,03	–	–	–	–	–	
36	188	172	88,2	91,5	60,13	20,18	167	85,6	88,8	-2,35	19,12	
71	176	156	80,0	88,6	59,78	19,75	152	78,0	86,4	-3,18	19,70	
106	155	135	69,2	87,1	59,07	18,56	132	67,7	85,2	-5,49	20,90	
141	133	119	61,0	89,5	60,29	17,18	116	59,5	87,2	-2,51	21,51	
176	118	105	53,9	89,0	59,84	17,33	103	52,8	87,3	-2,83	21,22	
211	101	91	46,7	90,1	58,79	19,93	90	46,2	89,1	-3,98	20,84	
246	86	75	38,5	87,2	60,11	19,10	74	38,0	86,1	-3,49	21,32	
281	80	73	37,4	91,3	58,11	18,58	72	36,9	90,0	-5,32	20,14	
316	74	65	33,3	87,8	59,23	20,15	64	32,8	86,5	-3,65	21,30	
351	68	58	29,7	85,3	58,91	19,30	57	29,2	83,8	-5,85	21,13	
386	60	50	25,6	83,3	62,50	19,94	49	25,1	81,7	-1,87	23,83	
421	54	46	23,6	85,2	63,41	17,87	46	23,6	85,2	-1,81	22,83	
456	46	41	21,0	89,1	64,84	18,59	40	20,5	87,0	-1,46	23,94	
491	42	41	21,0	97,6	63,82	20,12	40	20,5	95,2	0,00	26,49	
526	41	37	19,0	90,2	61,94	15,41	36	18,5	87,8	-2,08	24,43	
561	41	37	19,0	90,2	62,61	19,99	36	18,5	87,8	-1,39	25,08	
596	39	35	18,0	89,7	68,10	15,98	34	17,4	87,2	3,92	19,92	
631	38	32	16,4	84,2	64,58	19,51	32	16,4	84,2	-0,52	19,28	
666	38	32	16,4	84,2	64,84	20,82	31	15,9	81,6	-0,54	18,75	
701	35	29	14,9	82,9	67,24	19,28	28	14,4	80,0	1,49	21,52	
736	33	24	12,3	72,7	68,40	17,72	23	11,8	69,7	1,09	22,66	
771	31	22	11,3	71,0	66,29	16,76	22	11,3	71,0	3,79	23,95	
806	29	23	11,8	79,3	61,96	17,01	22	11,3	75,9	-1,52	21,92	
841	23	19	9,7	82,6	64,91	15,36	18	9,2	78,3	3,24	16,45	
876	20	14	7,2	70,0	66,07	18,04	14	7,2	70,0	5,36	27,47	
911	16	12	6,2	75,0	62,50	18,63	12	6,2	75,0	0,00	24,62	

EORTC-QLQ-C30 Skala globale Gesundheit/Lebensqualität												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	SVd-Studienarm N = 195											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
946	13	10	5,1	76,9	63,33	17,66	10	5,1	76,9	1,67	23,17	
981	11	7	3,6	63,6	75,00	14,43	7	3,6	63,6	7,14	21,75	
1016	6	5	2,6	83,3	66,67	30,62	5	2,6	83,3	-6,67	6,97	
1051	6	4	2,1	66,7	72,92	12,5	4	2,1	66,7	-10,42	15,77	
1086	4	4	2,1	100,0	72,92	15,77	4	2,1	100,0	-10,42	12,50	
1121	4	4	2,1	100,0	77,08	7,98	4	2,1	100,0	-6,25	12,50	
1156	2	1	0,5	50,0	83,33	–	1	0,5	50,0	0,00	–	
EoT	–	79	40,5	–	55,49	21,43	78	40,0	–	-9,40	24,99	

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 – deskriptive Auswertung Skala globale Gesundheit/Lebensqualität für den Vd-Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Skala globale Gesundheit/Lebensqualität												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
0	207	197	95,2	95,2	60,53	19,22	–	–	–	–	–	
22	200	186	89,9	93,0	61,83	18,19	181	87,4	90,5	0,28	18,61	
43	189	178	86,0	94,2	58,99	20,34	175	84,5	92,6	-2,52	21,38	
64	183	163	78,7	89,1	57,98	19,47	159	76,8	86,9	-2,62	20,13	
85	174	153	73,9	87,9	56,92	20,11	150	72,5	86,2	-3,94	20,31	
106	164	145	70,1	88,4	59,31	19,03	142	68,6	86,6	-2,23	19,01	
127	153	133	64,3	86,9	60,34	18,35	130	62,8	85,0	-1,41	21,74	
148	142	120	58,0	84,5	60,35	18,27	117	56,5	82,4	-1,00	18,61	
169	132	108	52,2	81,8	62,27	18,63	105	50,7	79,6	-0,32	18,38	
204	117	101	48,8	86,3	63,28	17,33	98	47,3	83,8	1,28	17,06	
239	103	86	41,6	83,5	63,86	16,45	83	40,1	80,6	2,01	17,87	
274	92	82	39,6	89,1	63,72	16,74	79	38,2	85,9	2,64	17,88	
309	82	72	34,8	87,8	65,74	16,28	69	33,3	84,2	4,83	17,87	
344	68	60	29,0	88,2	63,19	15,89	57	27,5	83,8	3,07	16,19	
379	62	52	25,1	83,9	64,10	17,43	50	24,2	80,7	3,50	17,01	
414	57	46	22,2	80,7	65,04	16,82	45	21,7	79,0	2,59	18,02	
449	50	40	19,3	80,0	65,83	16,54	39	18,8	78,0	3,63	18,61	
484	46	37	17,9	80,4	64,86	17,58	36	17,4	78,3	2,08	18,08	
519	40	31	15,0	77,5	65,32	15,38	30	14,5	75,0	5,00	17,99	
554	38	26	12,6	68,4	62,82	15,85	25	12,1	65,8	1,33	16,44	
589	35	24	11,6	68,6	64,58	17,42	23	11,1	65,7	5,07	17,54	
624	34	25	12,1	73,5	67,33	17,66	24	11,6	70,6	5,90	18,95	
659	31	23	11,1	74,2	70,29	15,86	22	10,6	71,0	11,36	15,97	
694	30	20	9,7	66,7	70,00	13,89	19	9,2	63,3	5,70	15,48	
729	26	20	9,7	76,9	66,25	16,77	19	9,2	73,1	6,58	19,16	
764	21	16	7,7	76,2	69,27	14,5	15	7,3	71,4	10,00	13,80	
799	21	16	7,7	76,2	69,27	15,73	15	7,3	71,4	10,56	14,93	

EORTC-QLQ-C30 Skala globale Gesundheit/Lebensqualität												
Erhebungszeitpunkt (Tag)	Vd-Studienarm N = 207											
	M	Aktueller Wert					Änderung zu Baseline					
		n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	n	% von N	% von M	MW (Punkte)	SD (Punkte)	
834	18	13	6,3	72,2	73,08	7,72	12	5,8	66,7	17,36	19,61	
869	16	10	4,8	62,5	70,00	13,15	9	4,3	56,2	12,96	22,09	
904	11	9	4,4	81,8	63,89	16,14	8	3,9	72,7	5,21	14,04	
939	8	6	2,9	75,0	69,44	18,76	5	2,4	62,5	15,00	13,69	
974	7	6	2,9	85,7	68,06	15,29	5	2,4	71,4	13,33	12,64	
1009	5	3	1,5	60,0	72,22	19,25	3	1,5	60,0	5,56	4,81	
1044	3	3	1,5	100,0	72,22	19,25	3	1,5	100,0	5,56	4,81	
1079	3	2	1,0	66,7	83,33	0,00	2	1,0	66,7	4,17	5,89	
1114	2	2	1,0	100,0	83,33	0,00	2	1,0	100,0	4,17	5,89	
1149	2	2	1,0	100,0	83,33	0,00	2	1,0	100,0	4,17	5,89	
1184	1	1	0,5	100,0	83,33	–	1	0,5	100,0	8,33	–	
EoT	–	65	31,4	–	54,74	20,30	65	31,4	–	-10,26	24,02	

Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021

Erläuterungen:
 Tag 0 = Baseline
 % von N: Rücklaufquote der randomisierten Patienten
 % von M: Rücklaufquote der Patienten in Behandlung

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); M: Anzahl Patienten, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (Patienten in Behandlung); MW: Mittelwert; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität) – Veränderung über die Zeit (kontinuierliche Auswertung) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Lebensqualität Werte in Punkte/Woche		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Funktionsskala Physis	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,07	-0,09
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE, [95 %-KI], p-Wert)	0,02 (0,05; [-0,07; 0,11]; 0,6696)	
Funktionsskala Rollen	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	185	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,1	-0,03
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE, [95 %-KI], p-Wert)	-0,06 (0,05; [-0,16; 0,04]; 0,2099)	
Funktionsskala Emotionen	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	182	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,04	-0,09
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE, [95 %-KI], p-Wert)	0,05 (0,04; [-0,03; 0,12]; 0,2299)	
Funktionsskala Soziales	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	182	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,04	-0,07
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE, [95 %-KI], p-Wert)	0,03 (0,05; [-0,07; 0,13]; 0,5596)	
Funktionsskala Kognition	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	182	189
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,08	-0,06
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE, [95 %-KI], p-Wert)	-0,01 (0,04; [-0,1; 0,07]; 0,7325)	
Skala globale Gesundheit/ Lebensqualität	Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert, n	182	190
	Geschätzte wöchentliche Änderungsrate	-0,05	-0,03
	Differenz der wöchentlichen Änderungsrate (SE, [95 %-KI], p-Wert)	-0,02 (0,03; [-0,08; 0,04]; 0,5061)	

EORTC-QLQ-C30 Lebensqualität Werte in Punkte/Woche	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Baseline- und einem post-Baseline-Wert; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SE: Standardfehler (Standard Error); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität) – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Lebensqualität, Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Funktionskala Physis	Patienten mit Wert, M	192	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	90 (46,9 %)	101 (51,3 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	102 (53,1 %)	96 (48,7 %)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	9,43 [6,93; 18,43]	6,7 [4,17; 13,6]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,8 [0,6; 1,07]; 0,1272	
Funktionskala Rollen	Patienten mit Wert, M	192	196
	Patienten mit Ereignis, n (%)	144 (75 %)	145 (74 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	48 (25 %)	51 (26 %)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,45 [2,33; 3,52]	2,1 [1,41; 2,79]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,85 [0,67; 1,07]; 0,1597	
Funktionskala Emotionen	Patienten mit Wert, M	190	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (54,2 %)	104 (52,8 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	87 (45,8 %)	93 (47,2 %)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	5,59 [4,63; 10,38]	5,78 [3,71; 21,29]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1 [0,76; 1,32]; 0,9956	
Funktionskala Soziales	Patienten mit Wert, M	190	196
	Patienten mit Ereignis, n (%)	143 (75,3 %)	128 (65,3 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	47 (24,7 %)	68 (34,7 %)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,45 [2,33; 3,48]	2,79 [2,1; 3,52]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,08 [0,85; 1,38]; 0,5229	
Funktionskala Kognition	Patienten mit Wert, M	190	196
	Patienten mit Ereignis, n (%)	124 (65,3 %)	115 (58,7 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	66 (34,7 %)	81 (41,3 %)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,94 [3,48; 5,75]	4,17 [3,45; 7,85]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,13 [0,87; 1,47]; 0,3414	

EORTC QLQ-C30 Lebensqualität, Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Skala globale Gesundheit/ Lebensqualität	Patienten mit Wert, M	190	197
	Patienten mit Ereignis, n (%)	125 (65,8 %)	114 (57,9 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	65 (34,2 %)	83 (42,1 %)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,3 [3,52; 5,78]	3,06 [2,76; 7,92]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,04 [0,8; 1,35]; 0,7629	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Anzahl Patienten mit Wert (Baselinewert und mind. 1 Nachfolgewert); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten; SE: Standardfehler (Standard Error); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Auf den Funktionsskalen und der Skala globale Gesundheit/Lebensqualität des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 können Patienten ihr Befinden hinsichtlich der Kategorien Physis, Rollen, Emotionen, Soziales, Kognition, Gesundheitszustand und Lebensqualität beurteilen. Höhere Werte in diesen Skalen repräsentieren ein besseres Befinden.

Das Befinden der Patienten in den beiden Studienarmen der BOSTON war vergleichbar, da sich sowohl aus der kontinuierlichen Datenauswertung als auch aus der Responderanalyse keine signifikanten Unterschiede ergeben.

Die Rücklaufquoten der randomisierten Patienten lagen für die Funktionsskalen und die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität bis 3,5 Monate bei über 70 %, die Rücklaufquoten der Patienten in Behandlung lagen bis mindestens 17 Monate bei > 70 % und bis zum Ende der Behandlungen nach ca. 3 Jahren bei mindestens 50 % (siehe Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-88). Zu Studienbeginn lagen die Mittelwerte für die Funktionsskalen Physis und Rollen in beiden Studienarmen bei ca. 70 Punkten, für die Funktionsskala Emotionen, Soziales und Kognition um 80 Punkte und für die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität bei ca. 60 Punkten. Im Studienverlauf bleibt das Befinden der Patienten in beiden Studienarmen stabil. Dies zeigt sich anhand der kontinuierlichen Datenauswertung. Die geschätzte wöchentliche Änderungsrate ist für alle betrachteten Skalen in beiden Studienarmen sehr gering (maximal $\pm 0,1$ Punkte/Woche). Die sich ergebenden mittleren Differenzen der wöchentlichen Änderungsrate sind somit ebenfalls gering (maximal $\pm 0,06$ Punkte/Woche) und nicht signifikant (p-Werte > 0,5). Das Befinden der Patienten war individuell sehr unterschiedlich, was sich durch die hohe Standardabweichung von durchgehend deutlich über 10 Punkten für alle betrachteten Skalen zeigt.

Trotz des durchschnittlich moderaten Befindens verschlechterte sich der Zustand im Studienverlauf bei vielen Patienten in beiden Studienarmen. Eine klinisch relevante Verschlechterung (Ereignis: Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod) in den Funktionsskalen erlitten über die Hälfte der Patienten, in der Skala globale Gesundheit/Lebensqualität über ein Drittel. Die Verschlechterung trat in beiden Studienarmen relativ zeitnah im ersten Studienjahr auf (mediane Zeit ab 2 Monate bis zu 10 Monate).

Zusammenfassend ist das patientenberichtete Befinden anhand der Funktionsskalen und der Skala globale Gesundheit/Lebensqualität des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in beiden Studienarmen vergleichbar moderat. Die Funktionen und die Lebensqualität können im Median bis zu 9 Monate und für die noch behandelten Patienten bis zu 3 Jahre stabil gehalten werden.

Die zusätzliche Auswertung der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und der Skala globale Gesundheit/Lebensqualität, bei der verstorbene Patienten zensiert wurden, ergab vergleichbare Ergebnisse. Teilweise verlängern sich die medianen Zeiten bis zum Ereignis (Physis: SVd: ca. 2 Monate verlängert, Vd: ca. 1 Monat verlängert; Emotionen: je Studienarm ca. 1 Monat verlängert). Die Funktionen und die Lebensqualität können somit im Median bis zu 11,5 Monate stabil gehalten werden. Die Gesamteinschätzung zu den beiden Studienarmen ändert sich dadurch aber nicht.

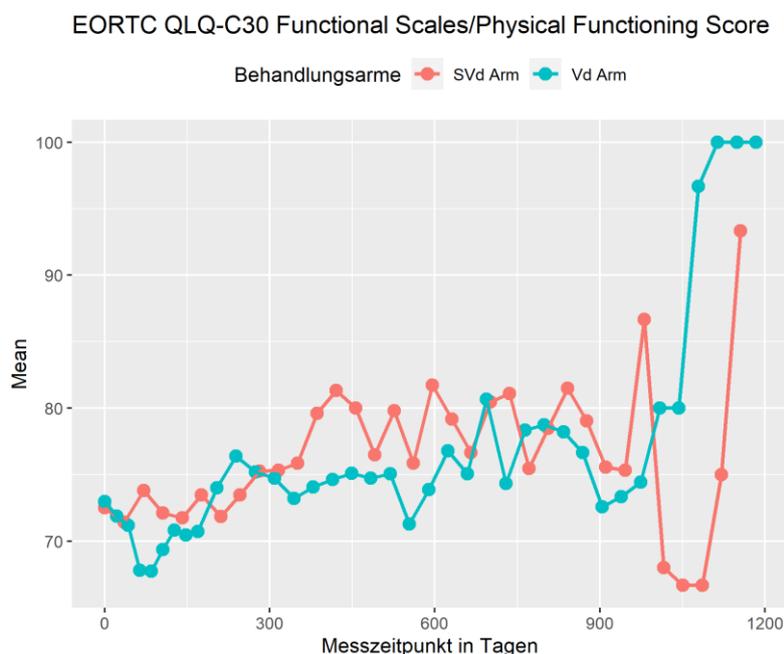


Abbildung 4-38: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

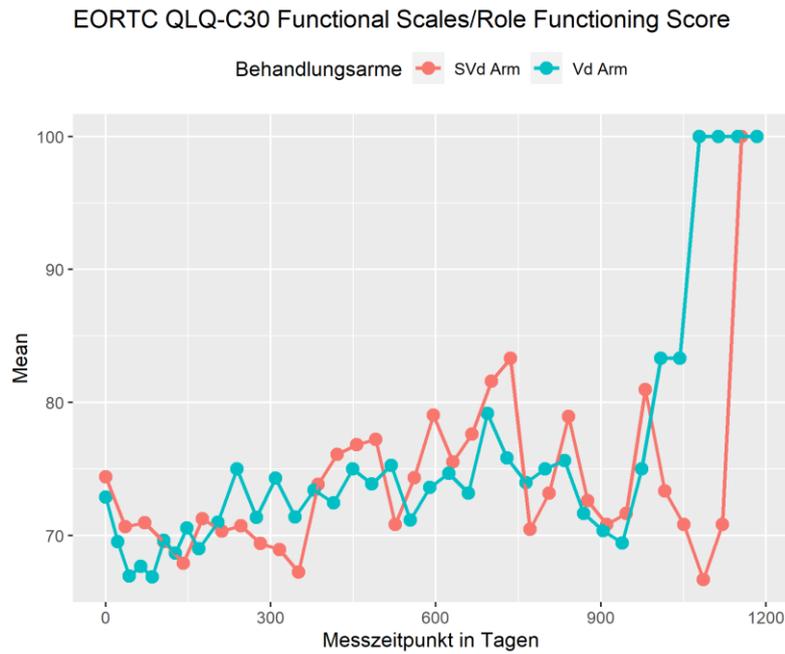


Abbildung 4-39: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Rollen über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

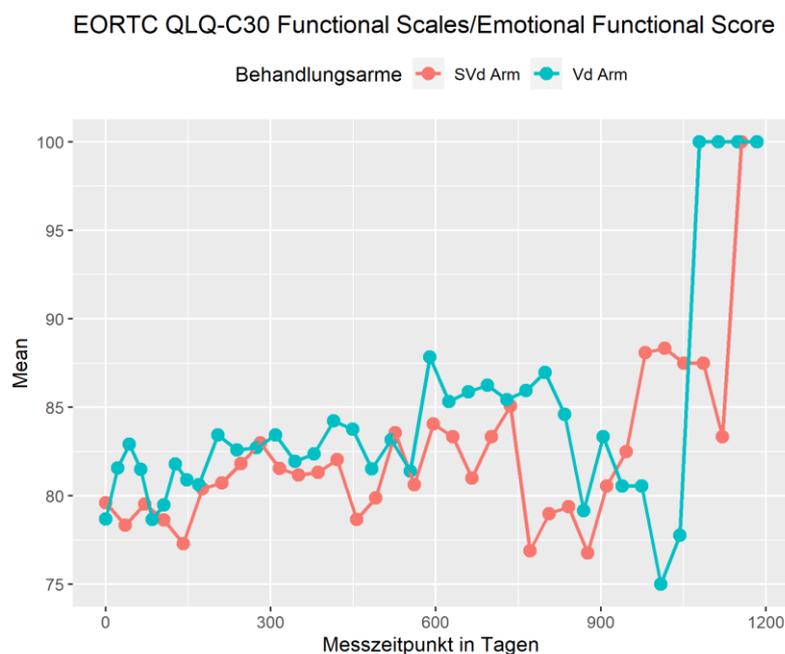


Abbildung 4-40: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

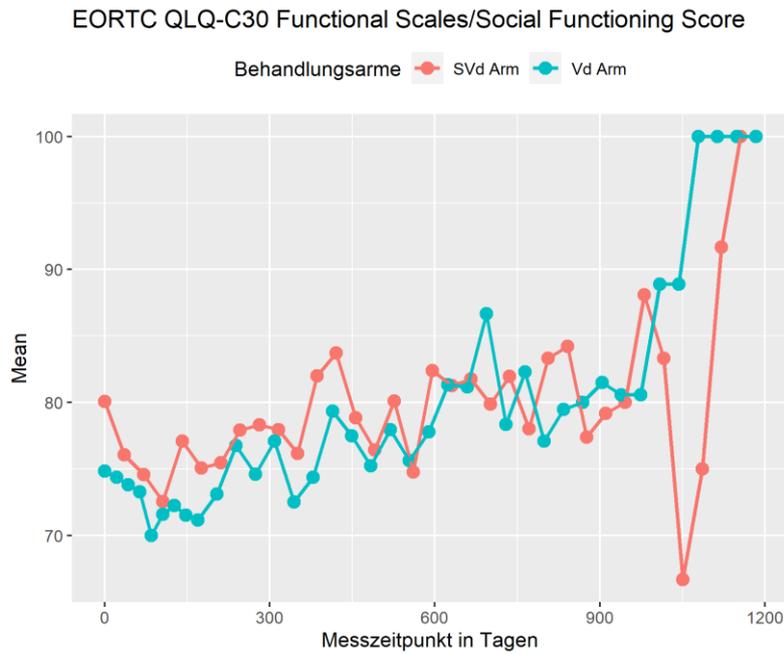


Abbildung 4-41: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Soziales über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

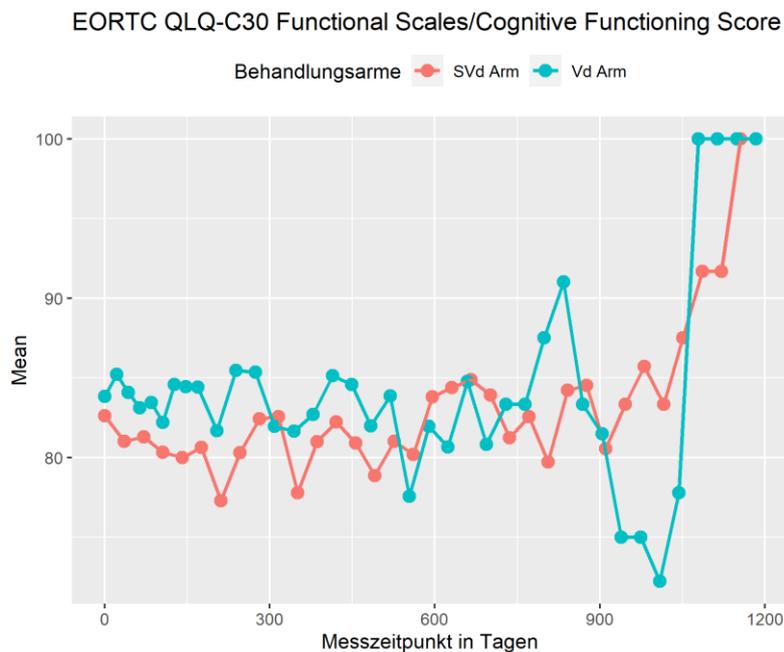


Abbildung 4-42: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Kognition über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

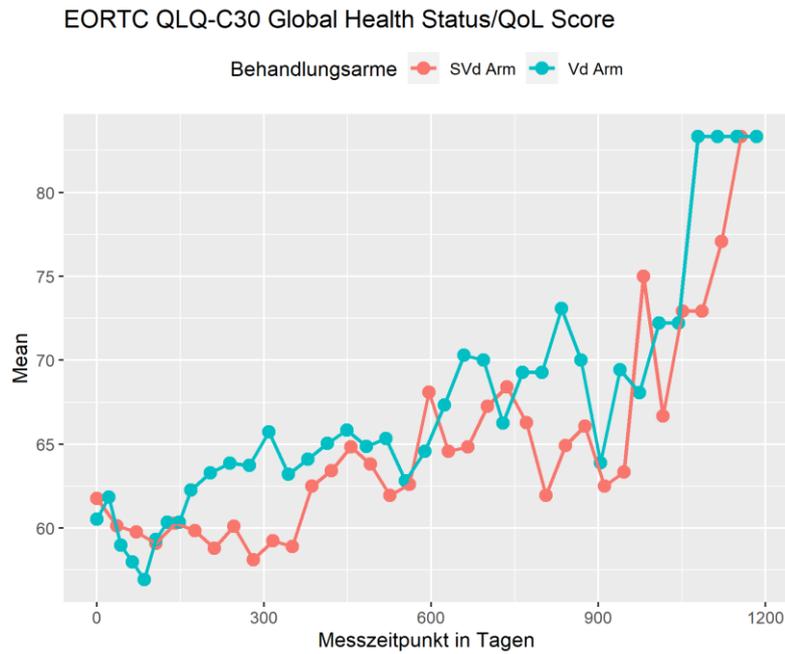


Abbildung 4-43: Darstellung der Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30 Skala globale Gesundheit/Lebensqualität über die Zeit

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

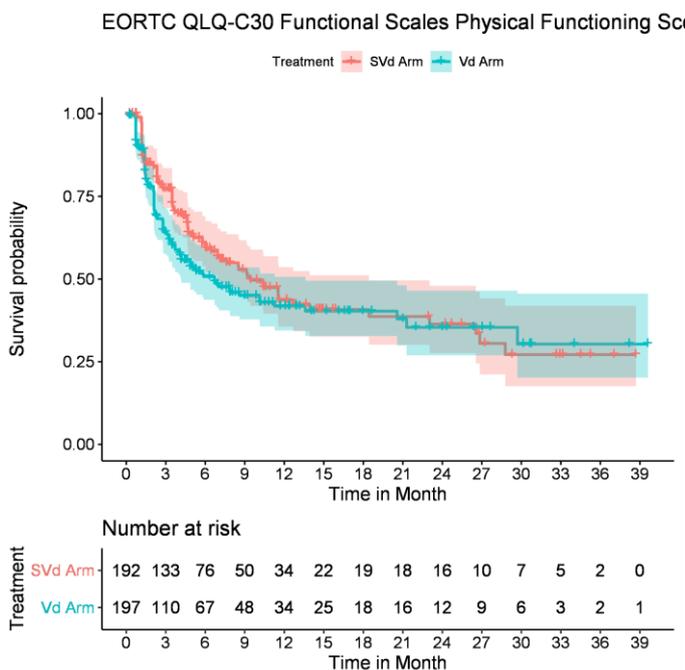


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

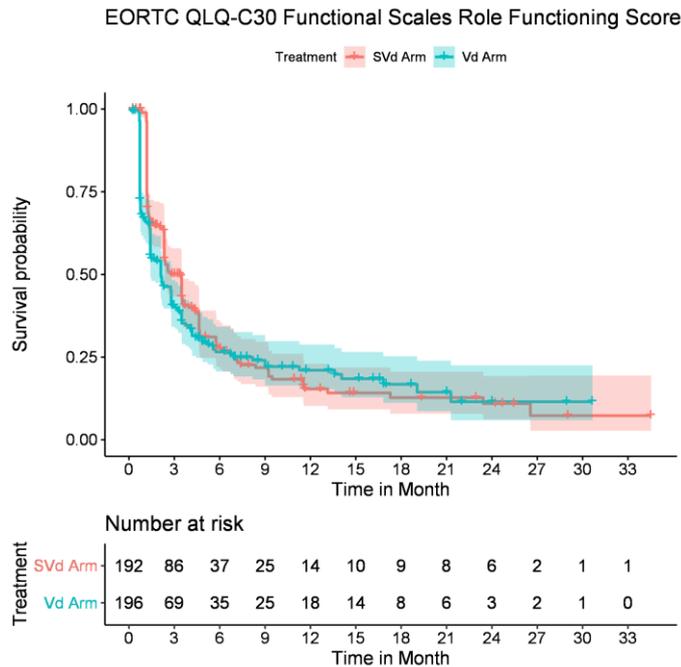


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Rollen – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

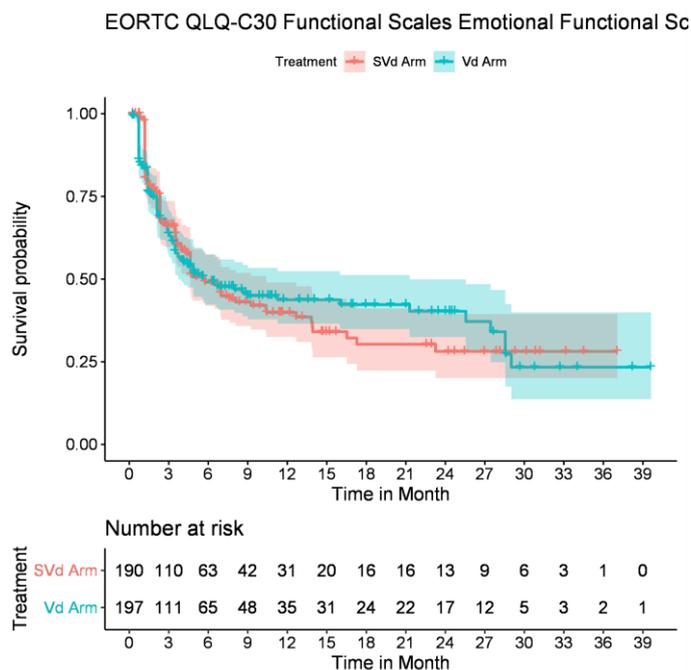


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

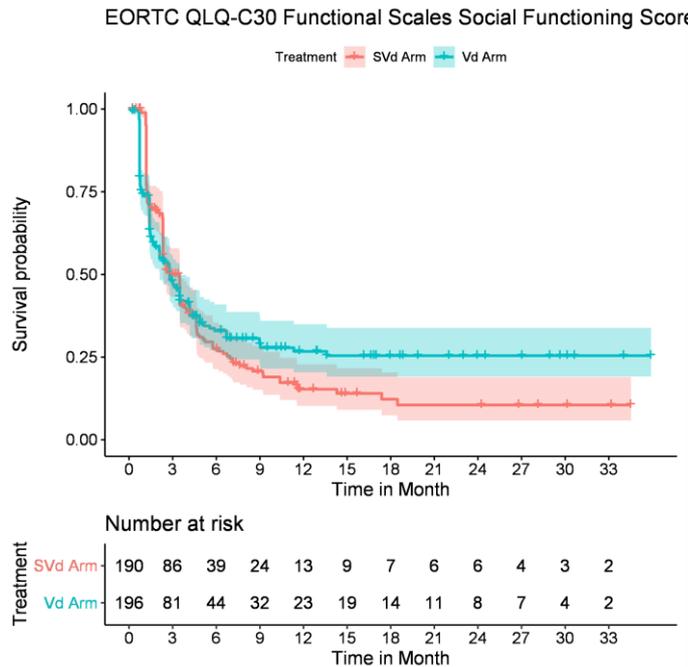


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Soziales – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

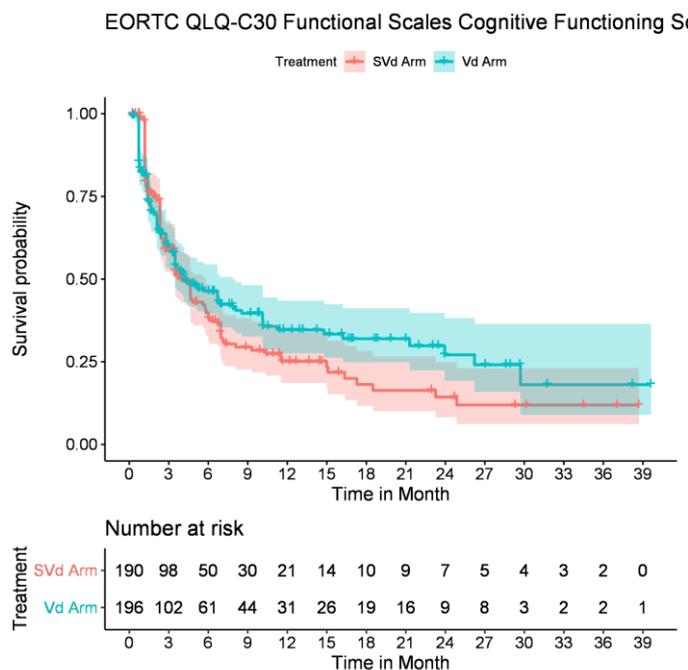


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Kognition – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

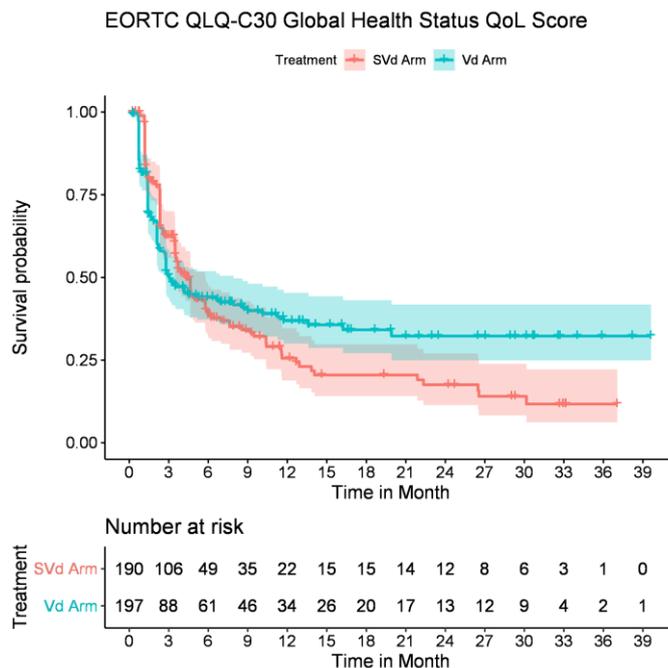


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Skala globale Gesundheit/Lebensqualität – Responderanalyse erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Kapitel 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
BOSTON	<p>Die UE als Maß für die Sicherheit wurden im vorliegenden Dossier anhand der Safety-Population ausgewertet, die alle Patienten umfasst, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie erhalten haben (SVd oder Vd).</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, der die Studienmedikation erhalten hat, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation gab. Als UE wurden jegliche Erscheinungen ausgewertet, die nicht vor dem Beginn der Studienmedikation existierten, oder die sich während der Behandlung mit der Studienmedikation entweder in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlechtert haben. Dabei wurde der Zeitraum von der ersten Dosis bis inklusive 30 Tage (Safety-Follow-Up) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu dem Tag des Beginns einer neuen Myelom-Therapie (inkl. Crossover) berücksichtigt, je nachdem was früher eintrat. Alle UE inklusive der schwerwiegenden UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 als SOC und PT kodiert und dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Skala des NCI in der Version 4.03 bestimmt [42]. Folglich wurde ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 als schweres UE definiert. SUE sind definiert als UE, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine stationäre Krankenhauseinweisung notwendig machten, eine Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts notwendig machten, eine dauerhafte Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit hervorriefen oder ein Geburtsdefekt eines Neugeborenen einer Patientin waren.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die Endpunktkategorie Sicherheit mittels folgender Analysen und dazugehörigen Effektschätzern dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereigniszeitanalysen bis zum Eintreten eines UE; als Zeitpunkt des Ereignisses wird der Beginn des AE gewählt (waren nur Jahr bzw. Jahr und Monat angegeben, wurde der erste Tag des Jahres bzw. des Monats verwendet); Patienten wurden zum Ende des Safety-Follow-up zensiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%) ○ Anzahl und Anteil zensierter Patienten, n (%) ○ Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] (KM-Methode) ○ HR [95 %-KI] (stratifizierte Cox-Regression) und zweiseitiger p-Wert [$\alpha = 0,05$] (stratifizierter Log-Rang-Test); Strata für Regression und Signifikanztest: vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS Stadium III; R-ISS Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet) ○ KM-Kurven inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf • deskriptive Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%) <p>Ereigniszeitanalysen wurden für die folgenden UE-Kategorien berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE-Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE unabhängig vom Schweregrad ○ nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 und 2) ○ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ SUE ○ Behandlungsabbrüche aufgrund von UE • AESI (inkl. AECl; Zuordnungen von SMQ bzw. CMQ zu PT entsprechend CSR; Auswertung nach Schweregrad (unabhängig vom Schweregrad, nicht-schwer (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2), schwer (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3), SUE) wie folgt:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologische Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytopenie, ▪ Neutropenie, ○ Gastrointestinale Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit, ▪ Erbrechen, ○ Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ▪ Appetit vermindert, ▪ Gewicht erniedrigt, ○ Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pneumonien, ▪ Sepsis, ▪ opportunistische Infektionen, ○ Ereignisse mit Erkrankungen des Auges <ul style="list-style-type: none"> ▪ getrübbte Sicht, ▪ Katarakt, ○ Stoffwechsel und Ernährungsstörungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyponatriämie, ○ Neurologische Störungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ neurologische Toxizität, ○ Andere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatobiliäre Störungen, ▪ Kardiotoxizität <ul style="list-style-type: none"> • UE differenziert nach MedDRA SOC und PT, wenn diese bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, differenziert nach Schweregrad: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, ○ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, ○ SUE nach SOC und PT. <p>Eine deskriptive Auswertung wurde für folgende UE-Kategorien berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-schwere UE (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2), • Nicht-schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2), • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE aufgliedert SOC und PT. <p>Folgende Zusatzanalyse wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PN-Ereignisse Grad ≥ 2): binäre Auswertung mittels CMH-Test mit den Stratifizierungsfaktoren vorherige PI-Therapie (ja; nein); Anzahl Myelom-Therapien (1; > 1); R-ISS Stadium zu Studienbeginn (R-ISS-Stadium III; R-ISS-Stadium I/II; sofern das R-ISS-Stadium nicht verfügbar war, wurde das ISS-Stadium verwendet) inklusive Angabe von OR, RR und RD. <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE und SUE) ohne erkrankungsbezogene UE; folgende UE nach PT wurden in dieser Analyse ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression einer bösartigen Neubildung, ○ Knochenmetastasen,

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Plasmazellleukämie, ○ Plasmazellmyelom, ○ Plasmazellmyelom Rezidiv, ○ Plasmazellmyelom refraktär, ○ Plasmazytom.
<p>AECI: Adverse Events of Clinical Interest (UE von klinischem Interesse); AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CMQ: Customized MedDRA Query; CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intent-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institutes; OR: Odds Ratio; PI: Proteasominhibitor; PN: Periphere Neuropathie; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; R-ISS: Revised International Staging System; RR: Risk Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>	

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE 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
BOSTON	niedrig	nein	- ¹	ja	ja	niedrig
<p>¹ Auswertung nach Safety-Population: alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, Auswertung nach der Behandlung, die der Patient erhalten hat (SVd oder Vd)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Feststellung von UE unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse der UE wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Behandlung durchgeführt, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Dies ist das korrekte Vorgehen bei der Auswertung der Sicherheits-

Endpunkte, allerdings kann daher die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für UE als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

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

4.3.1.3.1.4.1 UE

Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad	Patienten mit Ereignis, n (%)	194 (99,5)	198 (97,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	1 (0,5)	6 (2,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	0,10 [0,10; 0,20]	0,41 [0,30; 0,69]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,57 [1,28; 1,93]; < 0,0001	
Ereignis: schweres UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	Patienten mit Ereignis, n (%)	169 (86,7)	128 (62,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	26 (13,3)	76 (37,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	1,71 [1,41; 2,33]	3,25 [2,43; 5,59]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,72 [1,36; 2,17]; < 0,0001	
Ereignis: SUE	Patienten mit Ereignis, n (%)	109 (55,9)	79 (38,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	86 (44,1)	125 (61,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	7,98 [5,68; 21,26]	20,90 [10,48; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,50 [1,11; 2,01]; 0,0071	
Ereignis: Behandlungs- abbruch aufgrund von UE	Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (21,5)	35 (17,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	153 (78,5)	169 (82,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,20 [0,76; 1,88]; 0,4387	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SUE: Schwerwiegendes UE; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-92: Ergebnisse für nicht-schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis: nicht-schwere UE (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2)	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Patienten mit Ereignis, n (%)	191 (98,0)	193 (94,6)
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE – Sensitivitätsanalyse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ohne erkrankungsbezogene UE		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Ereignis: UE ohne erkrankungsbezogene UE, unabhängig vom Schweregrad	Patienten mit Ereignis, n (%)	194 (99,5)	198 (97,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	1 (0,5)	6 (2,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	0,10 [0,10; 0,20]	0,41 [0,30; 0,69]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,57 [1,28; 1,93]; < 0,0001	
Ereignis: schweres UE (CTCAE v4.03 Grad \geq 3) ohne erkrankungsbezogene UE	Patienten mit Ereignis, n (%)	169 (86,7)	128 (62,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	26 (13,3)	76 (37,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	1,71 [1,41; 2,33]	3,25 [2,43; 5,59]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,72 [1,36; 2,17]; < 0,0001	
Ereignis: SUE ohne erkrankungsbezogene UE	Patienten mit Ereignis, n (%)	109 (55,9)	79 (38,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	86 (44,1)	125 (61,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	7,98 [5,68; 21,26]	20,90 [10,48; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,50 [1,11; 2,01]; 0,0071	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SUE: Schwerwiegendes UE; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

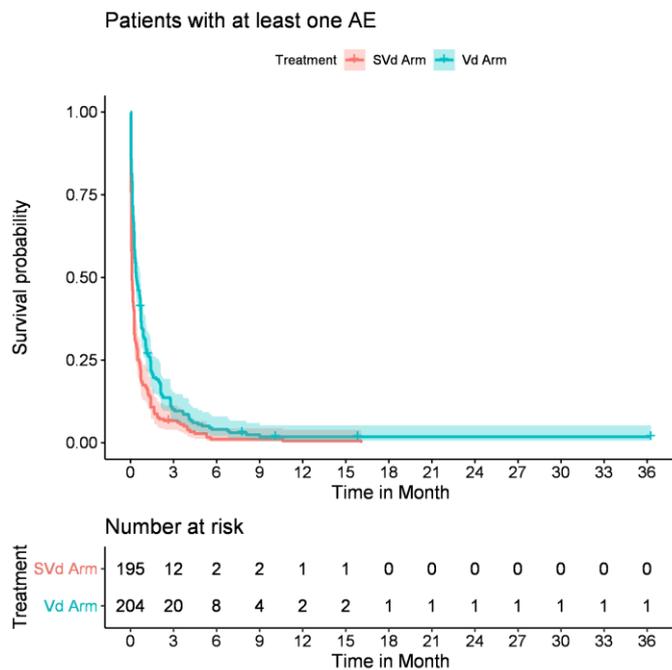


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

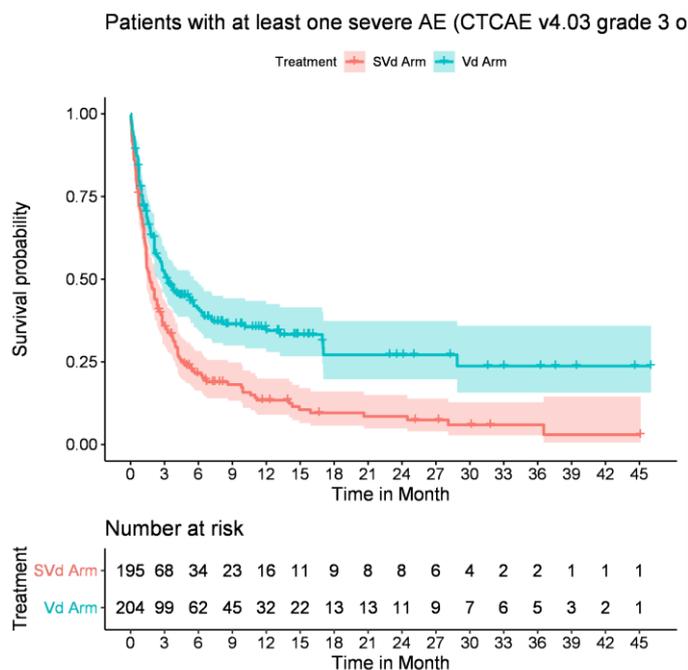


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

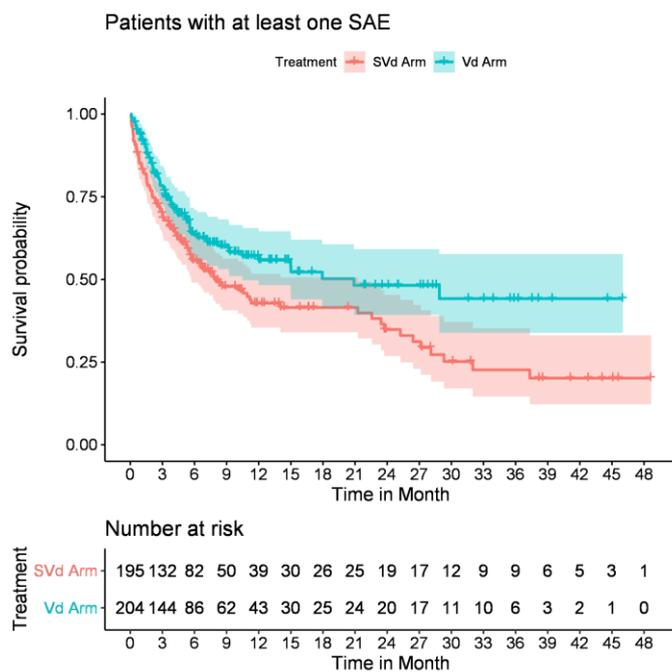


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

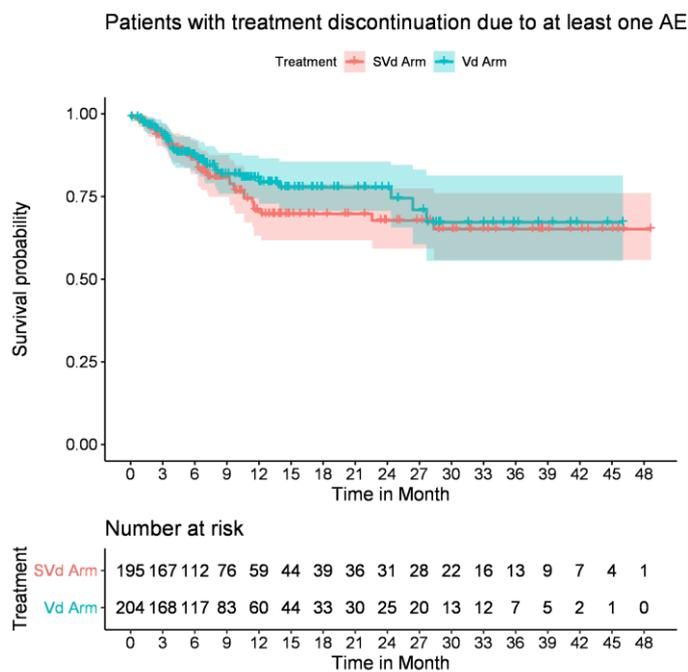


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven zu Behandlungsabbrüchen durch UE

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

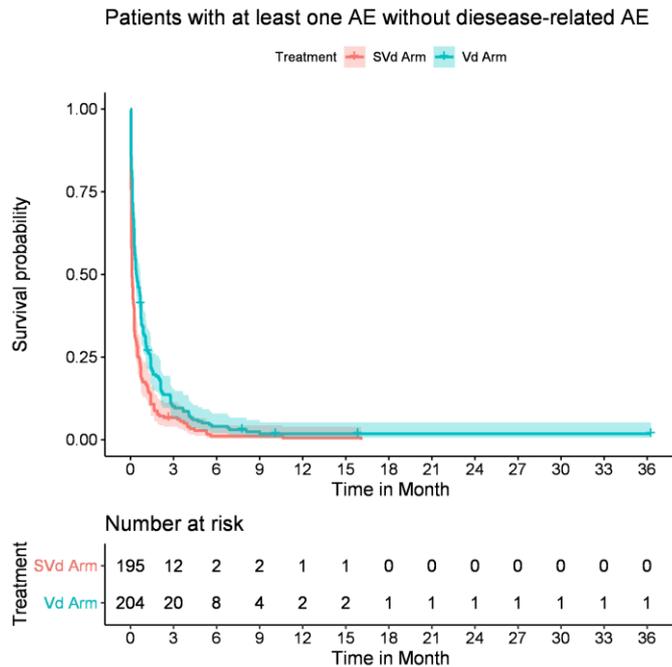


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse der UE unabhängig vom Schweregrad ohne erkrankungsbezogene UE

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

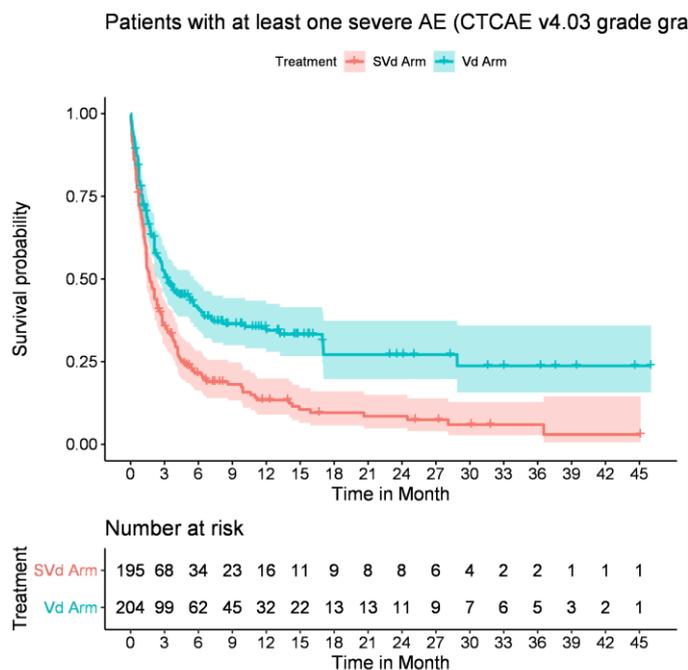


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse schwerer UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene UE

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

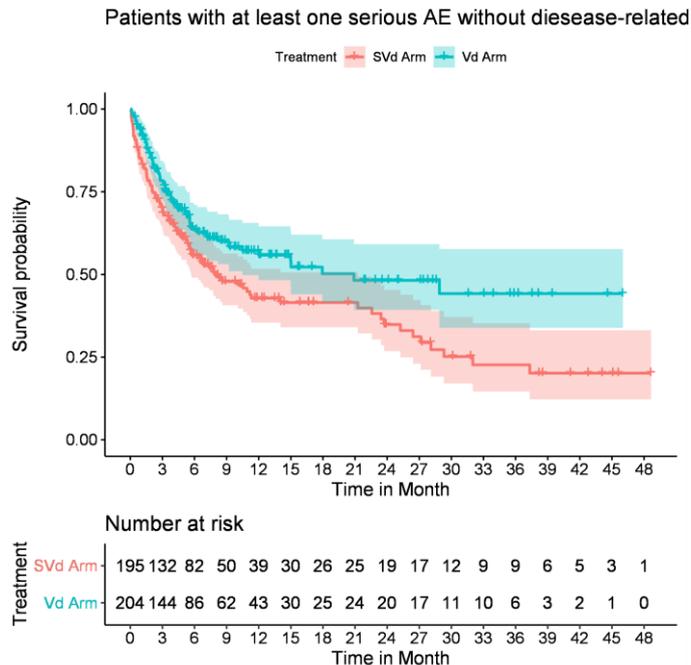


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse der SUE ohne erkrankungsbezogene UE

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Abschnitt 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 AESI

Tabelle 4-94: Ergebnisse für AESI unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI Ereignis: AESI unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Hämatologische Ereignisse			
Thrombozytopenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	121 (62,1)	56 (27,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	74 (38,0)	148 (72,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,79 [1,61; 4,86]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,03 [2,19; 4,18]; < 0,0001	
Neutropenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (16,4)	13 (6,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	163 (83,6)	191 (93,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [44,52; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,62 [1,37; 5,02]; 0,0025	
Gastrointestinale Ereignisse			
Übelkeit	Patienten mit Ereignis, n (%)	98 (50,3)	21 (10,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	97 (49,7)	183 (89,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,60 [2,56; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	6,60 [4,11; 10,60]; < 0,0001	
Erbrechen	Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (20,5)	10 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	155 (79,5)	194 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,57 [2,27; 9,19]; < 0,0001	
Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse			
Appetit vermindert	Patienten mit Ereignis, n (%)	70 (35,9)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	125 (64,1)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	7,82 [4,14; 14,79]; < 0,0001	
Gewicht erniedrigt	Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (26,2)	25 (12,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	144 (73,9)	179 (87,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,52 [1,55; 4,08]; 0,0001	

AESI Ereignis: AESI unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Infektionen			
Pneumonien	Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (19,0)	35 (17,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	158 (81,0)	169 (82,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,13 [0,71; 1,80]; 0,6104	
Sepsis	Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	187 (95,9)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,14 [0,87; 19,68]; 0,0530	
Opportunistische Infektionen	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,2)	9 (4,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	179 (91,8)	195 (95,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,83 [0,81; 4,15]; 0,1425	
Ereignisse mit Erkrankungen des Auges			
Getrübe Sicht	Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (13,9)	15 (7,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	168 (86,2)	189 (92,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,96 [1,04; 3,70]; 0,0351	
Katarakt	Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (23,6)	16 (7,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	149 (76,4)	188 (92,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	25,82 [16,99; NA]	NA [41,20; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,06 [1,72; 5,44]; 0,0001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyponatriämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,2)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	179 (91,8)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	5,95 [1,73; 20,44]; 0,0013	
Neurologische Störungen			
Neurologische Toxizität	Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (24,6)	17 (8,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	147 (75,4)	187 (91,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,03 [1,74; 5,29]; < 0,0001	

AESI Ereignis: AESI unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Andere			
Hepatobiliäre Störungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (12,3)	18 (8,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	171 (87,7)	186 (91,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,34 [0,73; 2,48]; 0,3430	
Kardiotoxizität	Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,3)	7 (3,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	173 (88,7)	197 (96,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,09 [1,30; 7,33]; 0,0072	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-95: Ergebnisse für nicht-schwere AESI – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Ereignis nicht-schweres AESI (CTCAE v4.03 Grad 1 oder 2), n (%)	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Hämatologische Ereignisse		
Thrombozytopenie	108 (55,4)	39 (19,1)
Neutropenie	23 (11,8)	7 (3,4)
Gastrointestinale Ereignisse		
Übelkeit	96 (49,2)	21 (10,3)
Erbrechen	39 (20,0)	10 (4,9)
Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse		
Appetit vermindert	68 (34,9)	11 (5,4)
Gewicht erniedrigt	50 (25,6)	23 (11,3)
Infektionen		
Pneumonie	15 (7,7)	15 (7,4)
Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)
Opportunistische Infektionen	12 (6,2)	9 (4,4)
Ereignisse mit Erkrankungen des Auges		
Getrübte Sicht	26 (13,3)	15 (7,4)
Katarakt	29 (14,9)	12 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hyponatriämie	9 (4,6)	2 (1,0)
Neurologische Störungen		
Neurologische Toxizität	42 (21,5)	16 (7,8)
Andere		
Hepatobiliäre Störungen	21 (10,8)	15 (7,4)
Kardiotoxizität	21 (10,8)	6 (2,9)
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-96: Ergebnisse für schwere AESI – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI Ereignis: schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Hämatologische Ereignisse			
Thrombo- zytopenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	80 (41,0)	36 (17,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	115 (59,0)	168 (82,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	30,16 [15,44; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,60 [1,75; 3,86]; < 0,0001	
Neutropenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,3)	8 (3,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	175 (89,7)	196 (96,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [44,52; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,61 [1,14; 5,97]; 0,0187	
Gastrointestinale Ereignisse			
Übelkeit	Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (7,7)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	180 (92,3)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Erbrechen	Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	187 (95,9)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse			
Appetit vermindert	Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	188 (96,4)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Gewicht erniedrigt	Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	190 (97,4)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,10 [0,59; 16,16]; 0,1587	

AESI Ereignis: schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Infektionen			
Pneumonien	Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (14,4)	25 (12,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	167 (85,6)	179 (87,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,20 [0,70; 2,07]; 0,5092	
Sepsis	Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	187 (95,9)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,14 [0,87; 19,68]; 0,0530	
Opportunistische Infektionen	Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	190 (97,4)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,81[0,43; 7,64]; 0,4143	
Ereignisse mit Erkrankungen des Auges			
Getrübe Sicht	Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (1,0)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	193 (99,0)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Katarakt	Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,3)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	173 (88,7)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [30,95; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	5,83 [1,98; 17,14]; 0,0003	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyponatriämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	10,70 [1,37; 83,73]; 0,0048	
Neurologische Störungen			
Neurologische Toxizität	Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	187 (95,9)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,57 [0,74; 17,24]; 0,0900	

AESI Ereignis: schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad \geq 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Andere			
Hepatobiliäre Störungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	8 (3,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	188 (96,4)	196 (96,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,90 [0,32; 2,49]; 0,8357	
Kardiotoxizität	Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	192 (98,5)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,45 [0,25; 24,10]; 0,4283	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-97: Ergebnisse für schwerwiegende AESI – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI Ereignis: schwerwiegende AESI		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Hämatologische Ereignisse			
Thrombozytopenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,1)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	191 (98,0)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,72 [0,28; 26,24]; 0,3666	
Neutropenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	192 (98,5)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [44,52; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,29 [0,21; 25,44]; 0,4879	
Gastrointestinale Ereignisse			
Übelkeit	Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,1)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	191 (98,0)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Erbrechen	Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	188 (96,4)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse			
Appetit vermindert	Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	194 (99,5)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Gewicht erniedrigt	Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	195 (100,0)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Infektionen			
Pneumonien	Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (14,9)	27 (13,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	166 (85,1)	177 (86,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [0,68; 1,97]; 0,5881	
Sepsis	Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	2 (1,0)

AESI Ereignis: schwerwiegende AESI		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
	Zensierte Patienten, n (%)	187 (95,9)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,14 [0,87; 19,68]; 0,0530	
Opportunistische Infektionen	Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	2 (1)
	Zensierte Patienten, n (%)	192 (98,5)	202 (99)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,71 [0,28; 10,44]; 0,5547	
Ereignisse mit Erkrankungen des Auges			
Getrübte Sicht	Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	195 (100,0)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Katarakt	Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,6)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	186 (95,4)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyponatriämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0 (0)
	Zensierte Patienten, n (%)	194 (99,5)	204 (100)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Neurologische Störungen			
Neurologische Toxizität	Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (1,5)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	192 (98,5)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,20 [0,20; 24,41]; 0,5088	
Andere			
Hepatobiliäre Störungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	194 (99,5)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,23 [0,08; 19,75]; 0,8846	
Kardiotoxizität	Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	2 (1)
	Zensierte Patienten, n (%)	190 (97,4)	202 (99)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,18 [0,42; 11,36]; 0,3436	

AESI Ereignis: schwerwiegende AESI	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

Nachfolgend werden die KM-Kurven der Ereigniszeitanalysen der AESI mit signifikantem Ergebnis dargestellt. Die KM-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der AESI mit nicht signifikantem Ergebnis finden sich in Anhang 4-G.

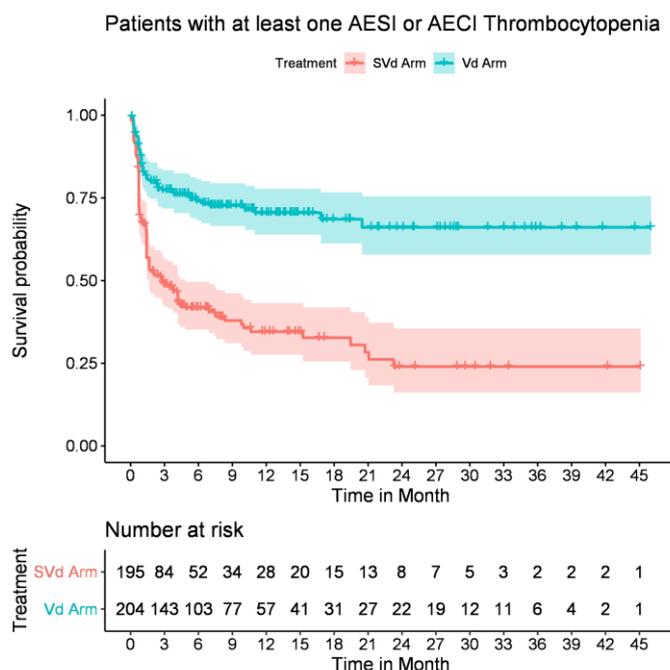


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Thrombozytopenie unabhängig vom Schweregrad

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

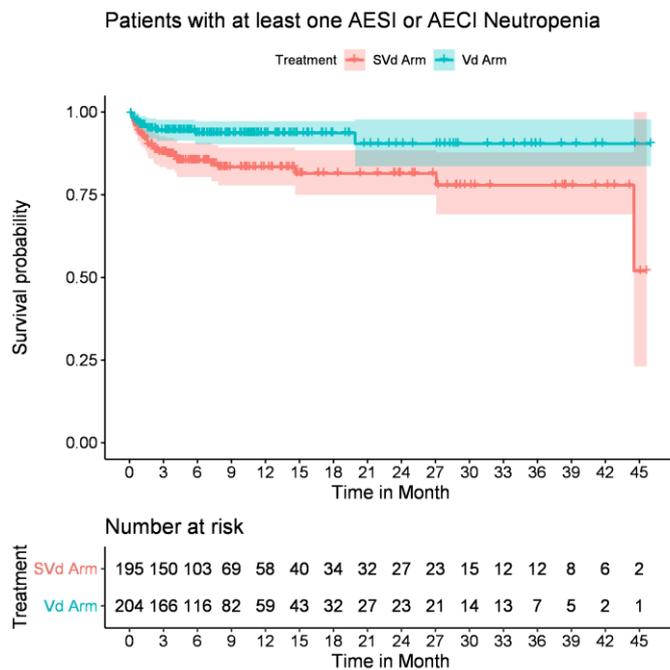


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Neutropenie unabhängig vom Schweregrad SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

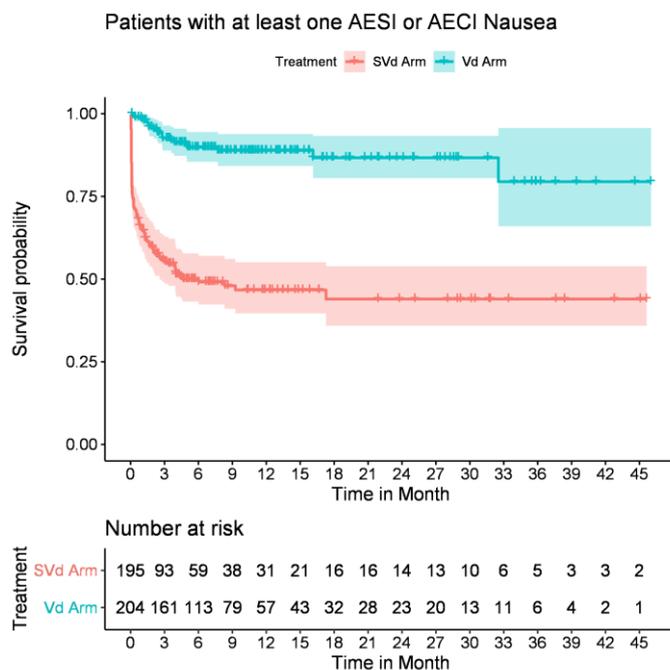


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Übelkeit unabhängig vom Schweregrad SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

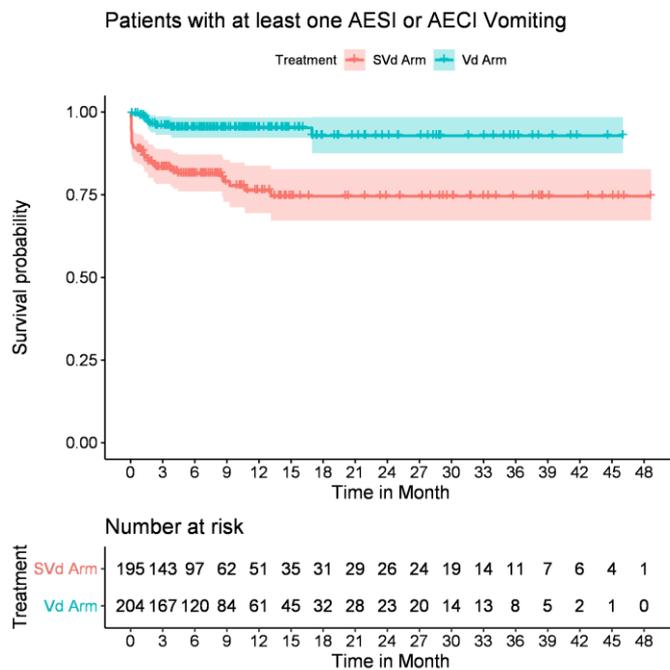


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Erbrechen unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

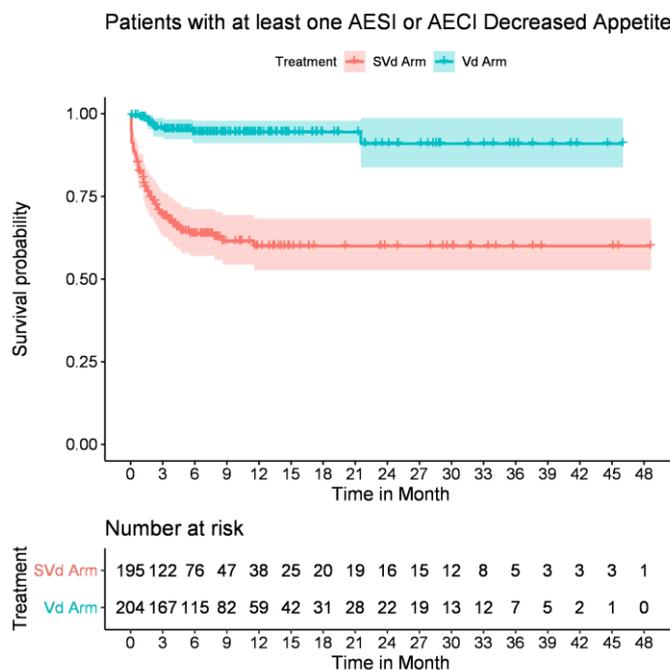


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

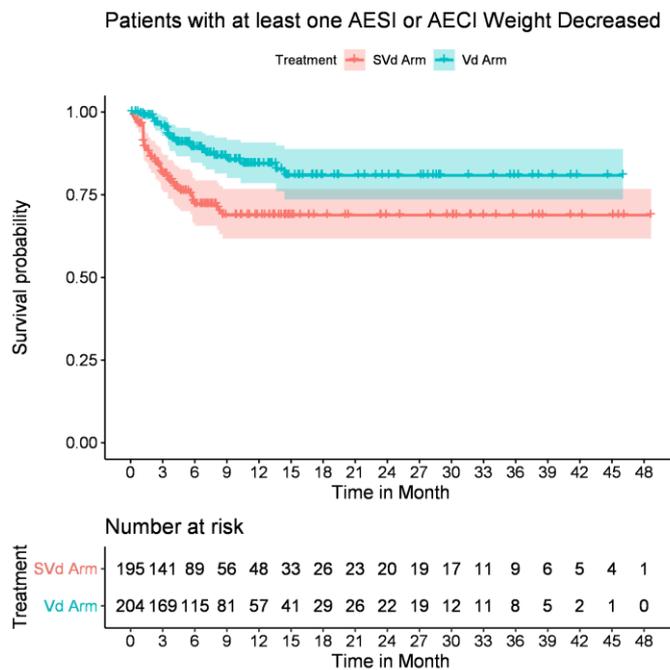


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

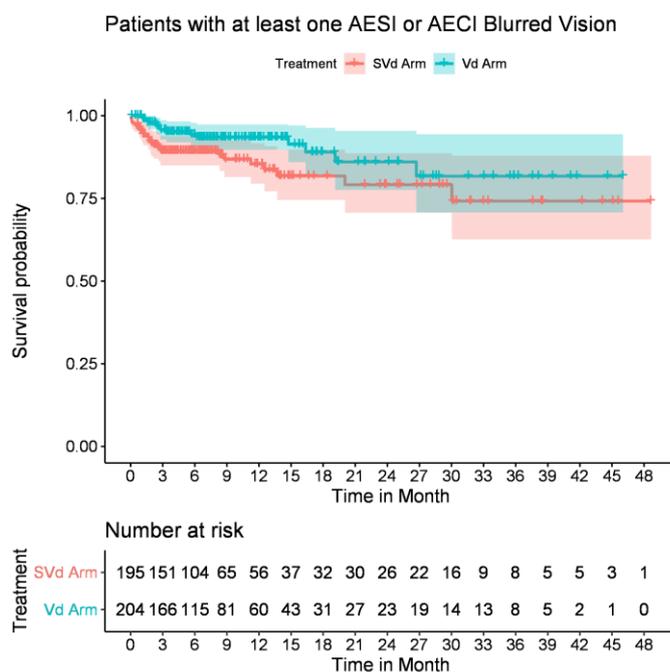


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI getrübe Sicht unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

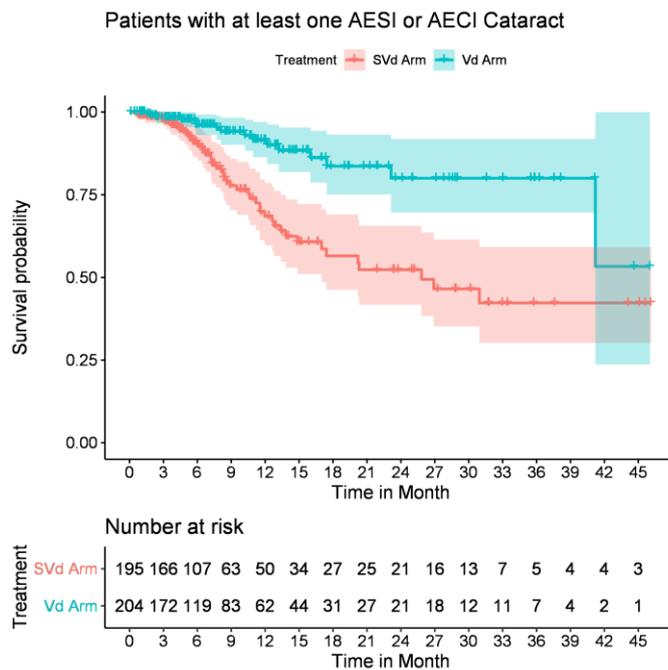


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Katarakt unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

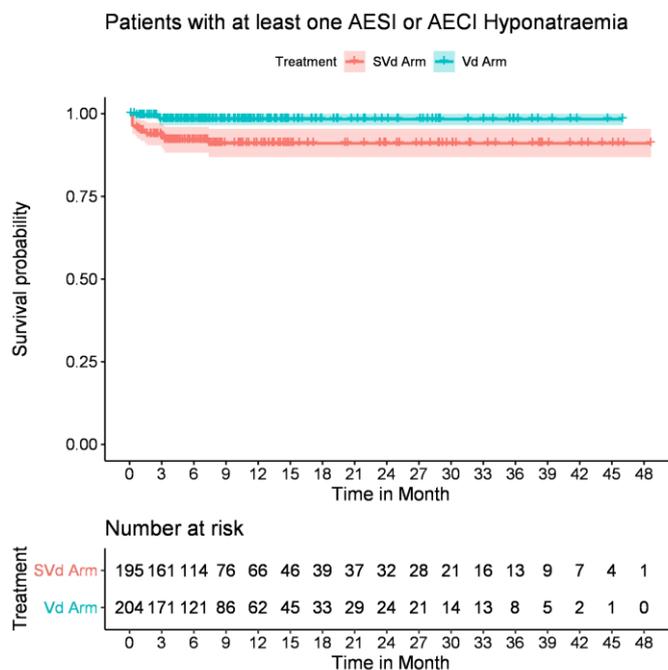


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Hyponatriämie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

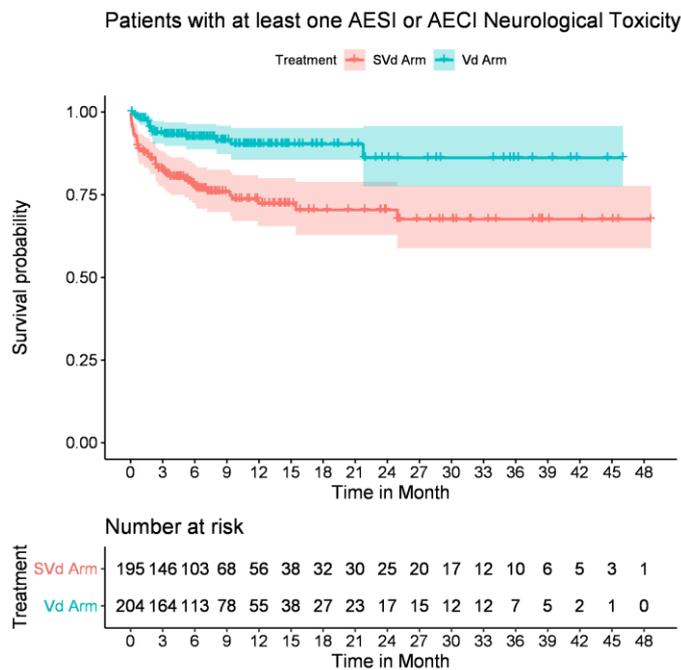


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Neurologische Toxizität unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

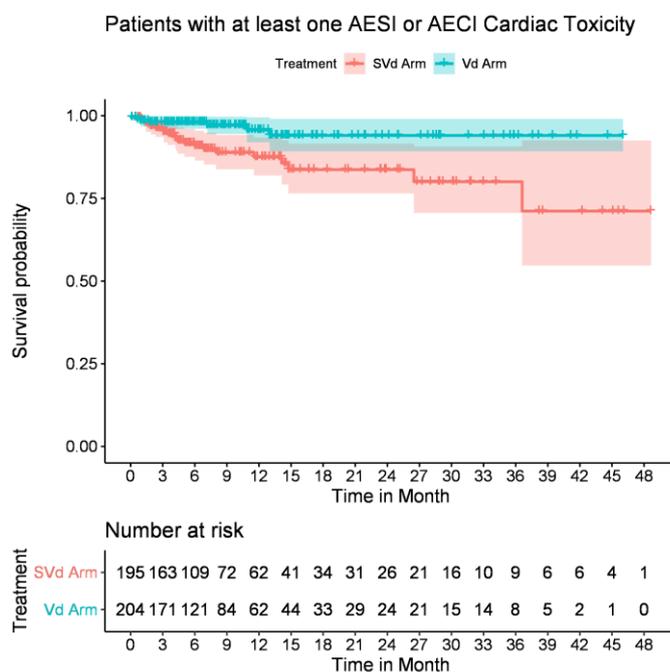


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven zu AESI Kardiotoxizität unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

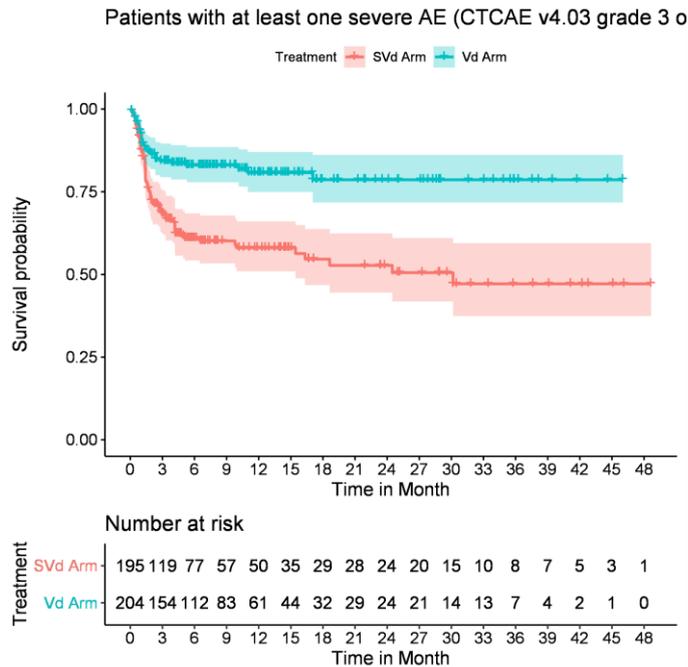


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Thrombozytopenie (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

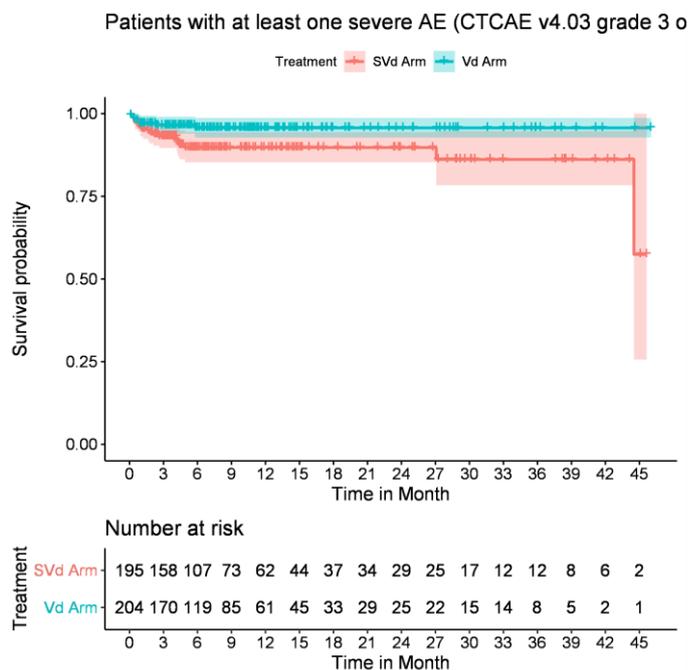


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Neutropenie (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

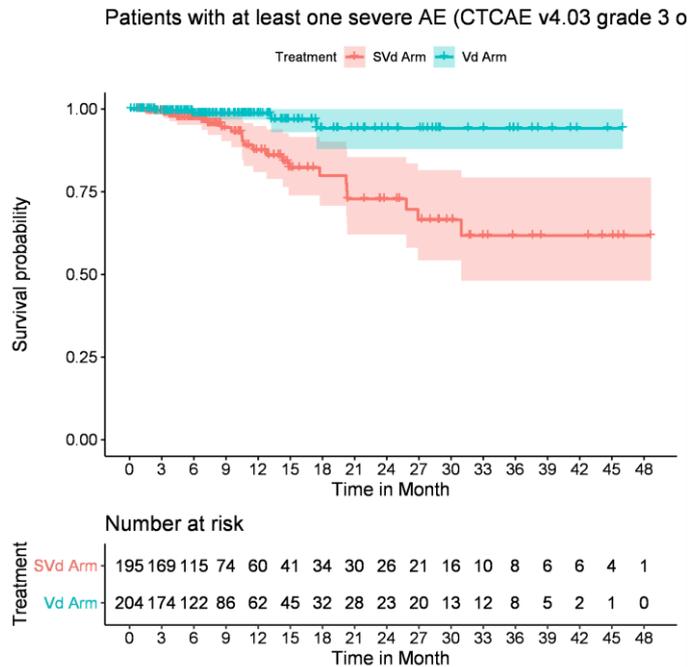


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Katarakt (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

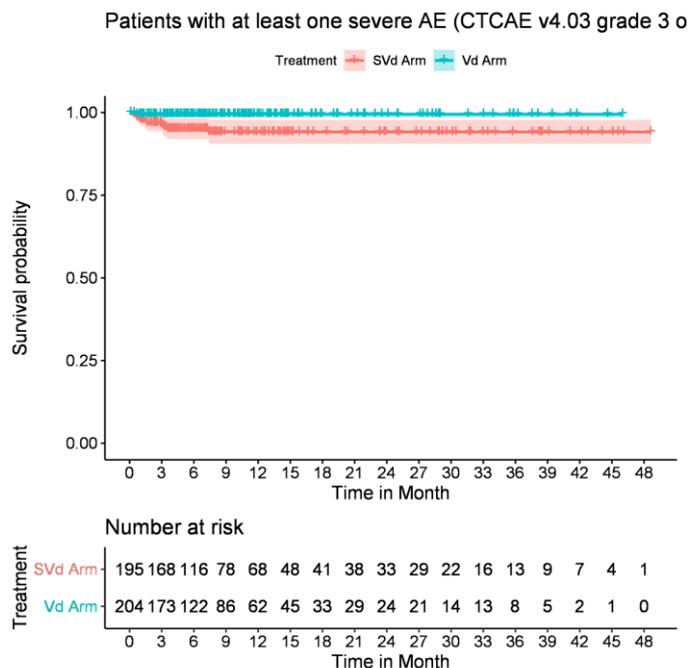


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Hyponatriämie (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

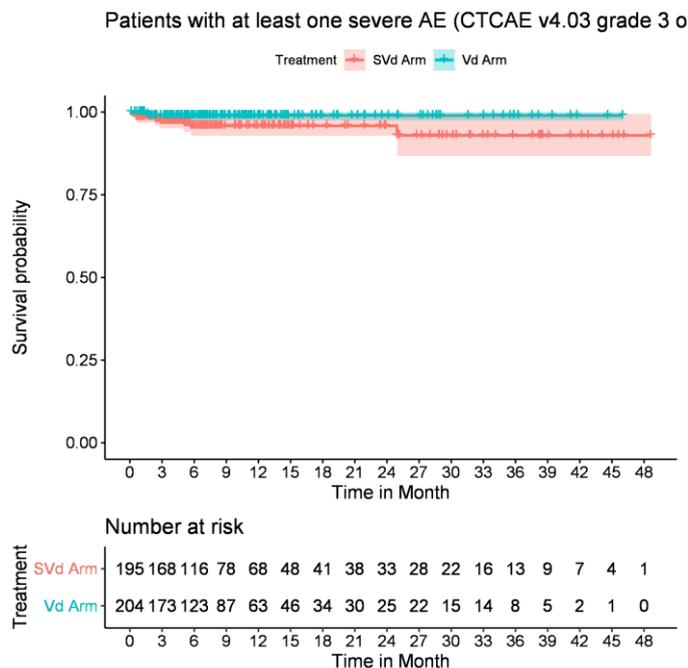


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren AESI Neurologische Toxizität (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Abschnitt 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.3 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-98: Ergebnisse für UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Patienten mit Ereignis, n (%)	139 (71,3)	101 (49,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	56 (28,7)	103 (50,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	1,87 [1,28; 3,48]	6,90 [5,36; 25,46]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,84 [1,41; 2,38]; < 0,0001	
Ermüdung	Patienten mit Ereignis, n (%)	82 (42,1)	37 (18,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	113 (58,0)	167 (81,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [6,77; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,80 [1,90; 4,14]; < 0,0001	
Asthenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (25,1)	27 (13,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	146 (74,9)	177 (86,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,96 [1,22; 3,16]; 0,0049	
Fieber	Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (15,9)	26 (12,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	164 (84,1)	178 (87,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,29 [0,76; 2,18]; 0,3383	
Ödem peripher	Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (11,8)	29 (14,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	172 (88,2)	175 (85,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,82 [0,47; 1,42]; 0,4771	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Patienten mit Ereignis, n (%)	131 (67,2)	77 (37,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	64 (32,8)	127 (62,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	1,64 [1,41; 3,78]	NA [18,46; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,39 [1,80; 3,18]; < 0,0001	
Thrombozytopenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	114 (58,5)	50 (24,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	81 (41,5)	154 (75,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,71 [1,64; 7,43]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,15 [2,25; 4,42]; < 0,0001	
Anämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	72 (36,9)	47 (23,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	123 (63,1)	157 (77,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	32,46 [26,91; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,75 [1,21; 2,53]; 0,0028	
Neutropenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (14,4)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	167 (85,6)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,76 [1,37; 5,56]; 0,0030	
Lymphopenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,34 [0,93; 20,21]; 0,0422	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	138 (70,8)	120 (58,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	57 (29,2)	84 (41,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,65 [2,99; 4,96]	4,17 [3,06; 6,64]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,24 [0,97; 1,59]; 0,0899	
Infektion der oberen Atemwege	Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (15,4)	25 (12,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	165 (84,6)	179 (87,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,21[0,70; 2,09]; 0,4863	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Pneumonie	Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (16,9)	32 (15,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	162 (83,1)	172 (84,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,10 [0,67; 1,80]; 0,7080	
Bronchitis	Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (12,8)	21 (10,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	170 (87,2)	183 (89,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,18 [0,66; 2,12]; 0,5772	
Nasopharyngitis	Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (11,8)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	172 (88,2)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [39,36; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,49 [1,18; 5,27]; 0,0136	
Atemwegsinfektion	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,2)	8 (3,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	179 (91,8)	196 (96,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [44,16; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,96 [0,83; 4,63]; 0,1187	
Infektion der unteren Atemwege	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,21 [0,54; 2,71]; 0,6421	
Harnwegsinfektion	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	9 (4,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	195 (95,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [42,74; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,48 [0,63; 3,49]; 0,3650	
Grippe	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,2)	7 (3,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	183 (93,9)	197 (96,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,38 [0,53; 3,62]; 0,5089	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Patienten mit Ereignis, n (%)	137 (70,3)	93 (45,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	58 (29,7)	111 (54,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	0,59 [0,26; 1,61]	14,62 [4,40; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,18 [1,67; 2,85]; < 0,0001	
Übelkeit	Patienten mit Ereignis, n (%)	98 (50,3)	21 (10,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	97 (49,7)	183 (89,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,60 [2,56; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	6,60 [4,11; 10,60]; < 0,0001	
Diarrhö	Patienten mit Ereignis, n (%)	66 (33,9)	53 (26,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	129 (66,2)	151 (74,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	30,03 [16,26; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,30 [0,90; 1,87]; 0,1651	
Erbrechen	Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (20,5)	10 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	155 (79,5)	194 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,57 [2,27; 9,19]; < 0,0001	
Obstipation	Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (16,9)	36 (17,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	162 (83,1)	168 (82,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,97 [0,61; 1,56]; 0,9082	
Abdominalschmerz	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,88 [0,90; 9,22]; 0,0630	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	108 (55,4)	55 (27,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	87 (44,6)	149 (73,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,73 [3,12; 10,38]	NA [24,41; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,53 [1,82; 3,51]; < 0,0001	
Appetit vermindert	Patienten mit Ereignis, n (%)	70 (35,9)	10 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	125 (64,1)	194 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	8,66[4,46; 16,83]; < 0,0001	
Hypokaliämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (9,2)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	177 (90,8)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,72 [0,80; 3,67]; 0,1572	
Hypophosphatämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,2)	7 (3,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	179 (91,8)	197 (96,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,25 [0,92; 5,51]; 0,0693	
Hypokalzämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (7,7)	6 (2,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	180 (92,3)	198 (97,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,63 [1,01; 6,84]; 0,0400	
Hyponatriämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,71 [1,34; 16,57]; 0,0078	
Hyperglykämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,42 [0,64; 3,14]; 0,3834	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Erkrankungen des Nervensystems	Patienten mit Ereignis, n (%)	109 (55,9)	127 (62,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	86 (44,1)	77 (37,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	5,68 [4,63; 8,08]	3,45 [2,76; 5,19]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,83 [0,64; 1,08]; 0,1590	
Periphere Neuropathie	Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (19,5)	61 (29,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	157 (80,5)	143 (70,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,54 [0,36; 0,82]; 0,0031	
Schwindelgefühl	Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (12,3)	10 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	171 (87,7)	194 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,54 [1,21; 5,31]; 0,0106	
Kopfschmerzen	Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,3)	13 (6,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	175 (89,7)	191 (93,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,7 [0,84; 3,43]; 0,1329	
Periphere sensorische Neuropathie	Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	26 (12,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	176 (90,3)	178 (87,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,77 [0,42; 1,39]; 0,3759	
Dysgeusie	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	13,87 [1,81; 106,11]; 0,0009	
Polyneuropathie	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,2)	14 (6,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	183 (93,9)	190 (93,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,91 [0,41; 1,99]; 0,8073	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Parästhesie	Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,6)	16 (7,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	190 (97,4)	188 (92,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,12; 0,9]; 0,0237	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Patienten mit Ereignis, n (%)	83 (42,6)	68 (33,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	112 (57,4)	136 (66,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	20,63 [7,13; NA]	NA [16,59; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,34 [0,97; 1,85]; 0,0792	
Husten	Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (18,0)	28 (13,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	160 (82,1)	176 (86,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,35 [0,82; 2,23]; 0,2383	
Dyspnoe	Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	28 (13,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	176 (90,3)	176 (86,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,63 [0,35; 1,15]; 0,1273	
Schmerzen im Oropharynx	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,57 [1,16; 11,04]; 0,0185	
Epistaxis	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	184 (94,4)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,70 [1,03; 13,31]; 0,0323	
Belastungsdyspnoe	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	9 (4,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	195 (95,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,26 [0,51; 3,12]; 0,6217	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	77 (39,5)	80 (39,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	118 (60,5)	124 (60,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	22,44 [12,12; 37,06]	16,49 [9,46; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,01 [0,73; 1,39]; 0,9549	
Rückenschmerzen	Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (15,4)	29 (14,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	165 (84,6)	175 (85,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,12 [0,67; 1,87]; 0,6712	
Schmerz in einer Extremität	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	17 (8,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	187 (91,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,63 [0,29; 1,37]; 0,2388	
Arthralgie	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	20 (9,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	184 (90,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,69 [0,34; 1,40]; 0,2999	
Muskelspasmen	Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,6)	12 (5,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	188 (96,4)	192 (94,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,46 [0,17; 1,21]; 0,1083	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Untersuchungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	88 (45,1)	62 (30,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	107 (54,9)	142 (69,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	9,92 [6,24; NA]	NA [21,65; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,67 [1,20; 2,32]; 0,0022	
Gewicht erniedrigt	Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (26,2)	25 (12,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	144 (73,9)	179 (87,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,52 [1,55; 4,08]; 0,0001	
Alaninaminotransferase erhöht	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	7 (3,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	197 (96,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,95 [0,77; 4,91]; 0,1496	
Aspartataminotransferase erhöht	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	6 (2,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	198 (97,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,89 [0,68; 5,23]; 0,2160	
Kreatinin im Blut erhöht	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	7 (3,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	184 (94,4)	197 (96,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,82 [0,70; 4,71]; 0,2115	
Augenerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (40,0)	43 (21,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	117 (60,0)	161 (78,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	12,52 [10,55; 20,04]	41,20 [23,13; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,02 [1,38; 2,96]; 0,0002	
Katarakt	Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (22,1)	14 (6,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	152 (78,0)	190 (93,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	26,91 [17,41; NA]	NA [41,20; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,25 [1,77; 5,99]; < 0,0001	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Sehver schlechterung	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,54 [1,15; 10,92]; 0,0194	
Sehen verschwommen	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	9 (4,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	195 (95,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,58 [0,67; 3,71]; 0,2883	
Psychiatrische Erkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	56 (28,7)	43 (21,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	139 (71,3)	161 (78,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,30 [0,87; 1,94]; 0,1990	
Schlaflosigkeit	Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (15,9)	32 (15,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	164 (84,1)	172 (84,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,97 [0,59; 1,59]; 0,8984	
Verwirrheitszustand	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,2)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	179 (91,8)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	8,43 [1,94; 36,72]; 0,0007	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (23,6)	32 (15,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	149 (76,4)	172 (84,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	32,43 [20,07; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,65 [1,04; 2,60]; 0,0302	
Ausschlag	Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	11 (5,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	189 (96,9)	193 (94,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,66 [0,24; 1,82]; 0,4171	

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (21,0)	24 (11,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	154 (79,0)	180 (88,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,86 [1,12; 3,09]; 0,0145	
Sturz	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	8 (3,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	184 (94,4)	196 (96,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,36 [0,54; 3,41]; 0,5090	
Überdosis	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Gefäßerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (18,5)	42 (20,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	159 (81,5)	162 (79,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,87 [0,56; 1,38]; 0,5621	
Hypertonie	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (8,7)	16 (7,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	178 (91,3)	188 (92,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,11 [0,56; 2,21]; 0,7612	
Hypotonie	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	12 (5,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	184 (94,4)	192 (94,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,05 [0,46; 2,40]; 0,9042	
Herzerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (18,0)	16 (7,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	160 (82,1)	188 (92,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [36,60; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,24 [1,23; 4,08]; 0,0069	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Tachykardie	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,38 [0,93; 12,28]; 0,0499	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,3)	18 (8,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	169 (86,7)	186 (91,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,53 [0,83; 2,81]; 0,1691	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,87 [1,27; 11,82]; 0,0106	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-99: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd Arm
Ereignis: schweres UE nach SOC bzw. PT (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		N = 195	N = 204
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Patienten mit Ereignis, n (%)	96 (49,2)	48 (23,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	99 (50,8)	156 (76,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	9,92 [4,17; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,36 [1,66; 3,35]; < 0,0001	
Thrombozytopenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (40,0)	32 (15,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	117 (60,0)	172 (84,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	30,16 [15,44; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,89 [1,91; 4,37]; < 0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT Ereignis: schweres UE nach SOC bzw. PT (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd Arm N = 204
Anämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (16,4)	20 (9,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	163 (83,6)	184 (90,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,77 [1,00; 3,11]; 0,0456	
Neutropenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (8,7)	6 (2,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	178 (91,3)	198 (97,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,02 [1,19; 7,68]; 0,0145	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (33,3)	36 (17,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	130 (66,7)	168 (82,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	30,75 [17,54; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,03 [1,34; 3,08]; 0,0006	
Pneumonie	Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (11,8)	23 (11,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	172 (88,2)	181 (88,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,06 [0,59; 1,90]; 0,8497	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (25,6)	16 (7,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	145 (74,4)	188 (92,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,55 [2,01; 6,26]; < 0,0001	
Ermüdung	Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (13,3)	2 (1,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	169 (86,7)	202 (99,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	14,82 [3,48; 63,03]; < 0,0001	
Asthenie	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (8,2)	9 (4,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	179 (91,8)	195 (95,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,86 [0,82; 4,22]; 0,1328	

UE nach SOC und PT Ereignis: schweres UE nach SOC bzw. PT (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd Arm N = 204
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (22,1)	17 (8,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	152 (78,0)	187 (91,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,83 [1,61; 4,97]; 0,0002	
Hypophosphatämie	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,45 [0,94; 12,58]; 0,0464	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (18,0)	7 (3,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	160 (82,1)	197 (96,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	5,43 [2,39; 12,32]; < 0,0001	
Übelkeit	Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (7,7)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	180 (92,3)	204 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Diarrhoe	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	1 (0,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	203 (99,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	13,31 [1,74; 101,84]; 0,0012	
Augenerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (12,3)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	171 (87,7)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [30,95; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	6,68 [2,26; 19,77]; 0,0001	
Katarakt	Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,3)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	173 (88,7)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [30,95; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	5,83 [1,98; 17,14]; 0,0003	

UE nach SOC und PT Ereignis: schweres UE nach SOC bzw. PT (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd Arm N = 204
Erkrankungen des Nervensystems	Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (10,3)	27 (13,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	175 (89,7)	177 (86,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,75 [0,42; 1,34]; 0,3241	
Periphere Neuropathie	Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,1)	13 (6,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	189 (96,9)	191 (93,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,45 [0,17; 1,18]; 0,0969	
Gefäßerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	14 (6,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	190 (93,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,11 [0,53; 2,33]; 0,7891	
Herzerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	9 (4,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	195 (95,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,44 [0,61; 3,41]; 0,4089	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,2)	12 (5,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	183 (93,9)	192 (94,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,17 [0,52; 2,64]; 0,7103	
Untersuchungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (11,3)	24 (11,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	173 (88,7)	180 (88,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,97 [0,54; 1,75]; 0,9225	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (5,6)	5 (2,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	184 (94,4)	199 (97,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,22 [0,77; 6,41]; 0,1298	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und PT Ereignis: schweres UE nach SOC bzw. PT (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	SVd-Studienarm N = 195	Vd Arm N = 204
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-100: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUE nach SOC und PT Ereignis: SUE nach SOC bzw. PT		SVd-Studienarm N = 195	Vd Arm N = 204
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	56 (28,7)	40 (19,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	139 (71,3)	164 (80,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	34,50 [25,23; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,46 [0,97; 2,21]; 0,0715	
Pneumonie	Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (12,3)	25 (12,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	171 (87,7)	179 (87,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,02 [0,58; 1,80]; 0,9369	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (9,7)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	176 (90,3)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,83 [1,64; 14,22]; 0,0015	
Herzerkrankungen	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	10 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	194 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,35 [0,59; 3,08]; 0,4724	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (7,2)	5 (2,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	181 (92,8)	199 (97,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,91 [1,03; 8,23]; 0,0353	

SUE nach SOC und PT Ereignis: SUE nach SOC bzw. PT		SVd-Studienarm N = 195	Vd Arm N = 204
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (6,7)	3 (1,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	182 (93,3)	201 (98,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,99 [1,41; 17,66]; 0,0059	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (5,1)	4 (2,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	185 (94,9)	200 (98,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,61 [0,82; 8,36]; 0,0930	
Erkrankungen des Nervensystems	Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (4,1)	10 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	187 (95,9)	194 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,81 [0,32; 2,05]; 0,6549	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%) Ereignis: Behandlungsabbruch durch UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gesamt	13 (6,7)	4 (2,0)
	Ermüdung	7 (3,6)	1 (0,5)
	Asthenie	2 (1,0)	2 (1,0)
	Ödem peripher	2 (1,0)	0 (0,0)
	Unwohlsein	1 (0,5)	0 (0,0)
	Periphere Schwellung	1 (0,5)	0 (0,0)
	Fieber	1 (0,5)	0 (0,0)
	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	0 (0,0)	1 (0,5)

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%)		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: Behandlungsabbruch durch UE nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Erkrankungen des Nervensystems	gesamt	12 (6,2)	20 (9,8)
	Periphere Neuropathie	6 (3,1)	12 (5,9)
	Polyneuropathie	3 (1,5)	2 (1,0)
	Autonome Neuropathie	1 (0,5)	2 (1,0)
	Kognitive Störung	1 (0,5)	2 (1,0)
	Amnesie	1 (0,5)	0 (0,0)
	Gleichgewichtsstörung	1 (0,5)	0 (0,0)
	Enzephalopathie	1 (0,5)	0 (0,0)
	Somnolenz	1 (0,5)	0 (0,0)
	Vaskuläre Demenz	1 (0,5)	0 (0,0)
	Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	2 (1,0)
	Geistige Beeinträchtigungen	0 (0,0)	1 (0,5)
	Neuralgie	0 (0,0)	1 (0,5)
	Neurotoxizität	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gesamt	9 (4,6)	3 (1,5)
	Übelkeit	6 (3,1)	0 (0,0)
	Erbrechen	4 (2,1)	0 (0,0)
	Diarrhoe	2 (1,0)	1 (0,5)
	Schmerzen Oberbauch	0 (0,0)	2 (1,0)
	Mundschmerzen	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gesamt	6 (3,1)	2 (1,0)
	Appetit vermindert	4 (2,1)	1 (0,5)
	Dehydratation	1 (0,5)	0 (0,0)
	Steroid-Diabetes	1 (0,5)	0 (0,0)
	Hyperglykämie	0 (0,0)	1 (0,5)
	Appetitstörung	0 (0,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	gesamt	6 (3,1)	1 (0,5)
	Verwirrheitszustand	2 (1,0)	0 (0,0)
	Schlaflosigkeit	1 (0,5)	0 (0,0)
	Manie	1 (0,5)	0 (0,0)
	Angst und depressive Störung, gemischt	1 (0,5)	0 (0,0)
	Persönlichkeitsveränderung	1 (0,5)	0 (0,0)
	Angst	0 (0,0)	1 (0,5)
	Paranoia	0 (0,0)	1 (0,5)

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%)		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: Behandlungsabbruch durch UE nach SOC und PT		N = 195	N = 204
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gesamt	5 (2,6)	0 (0,0)
	Thrombozytopenie	4 (2,1)	0 (0,0)
	Anämie	2 (1,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gesamt	4 (2,1)	2 (1,0)
	Myopathie	1 (0,5)	2 (1,0)
	Rückenschmerzen	1 (0,5)	0 (0,0)
	Knochenschmerzen	1 (0,5)	0 (0,0)
	Muskuläre Schwäche	1 (0,5)	0 (0,0)
	Wirbelsäulenschmerz	1 (0,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	gesamt	3 (1,5)	2 (1,0)
	Gewicht erniedrigt	2 (1,0)	1 (0,5)
	Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
	Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
	Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gesamt	3 (1,5)	5 (2,5)
	Pneumonie	1 (0,5)	0 (0,0)
	Septischer Schock	1 (0,5)	0 (0,0)
	Osteomyelitis	1 (0,5)	0 (0,0)
	Clostridium difficile-Kolitis	0 (0,0)	1 (0,5)
	Herpes zoster	0 (0,0)	1 (0,5)
	Infektion	0 (0,0)	1 (0,5)
	Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	gesamt	1 (0,5)	1 (0,5)
	Vorhofflimmern	1 (0,5)	0 (0,0)
	Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,5)
	Koronare Herzerkrankung	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gesamt	1 (0,5)	1 (0,5)
	Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	0 (0,0)
	Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0,0)	1 (0,5)
Endokrine Erkrankungen	gesamt	1 (0,5)	0 (0,0)
	Cushingoid	1 (0,5)	0 (0,0)

Anzahl und Anteil von Patienten mit Ereignis, n (%)		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Ereignis: Behandlungsabbruch durch UE nach SOC und PT			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	gesamt	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gesamt	0 (0,0)	2 (1,0)
	Dyspnoe	0 (0,0)	2 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	gesamt	0 (0,0)	1 (0,5)
	Pankreaskarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	gesamt	0 (0,0)	1 (0,5)
	Orthostasesyndrom	0 (0,0)	1 (0,5)

Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

Nachfolgend werden die KM-Kurven der Ereigniszeitanalysen zu UE nach SOC und PT mit signifikantem Ergebnis dargestellt. KM-Kurven der Ereigniszeitanalysen zu UE nach SOC und PT mit nicht-signifikantem Ergebnis finden sich in Anhang 4-G.

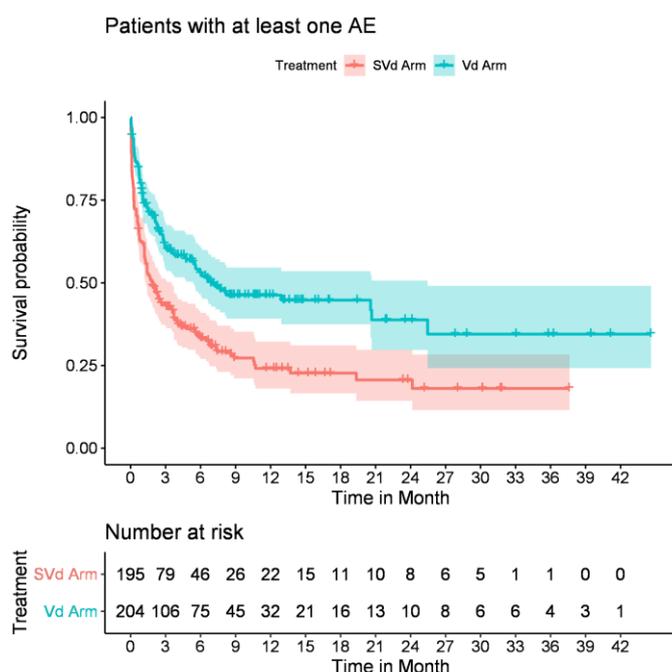


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unabhängig vom Schweregrad

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

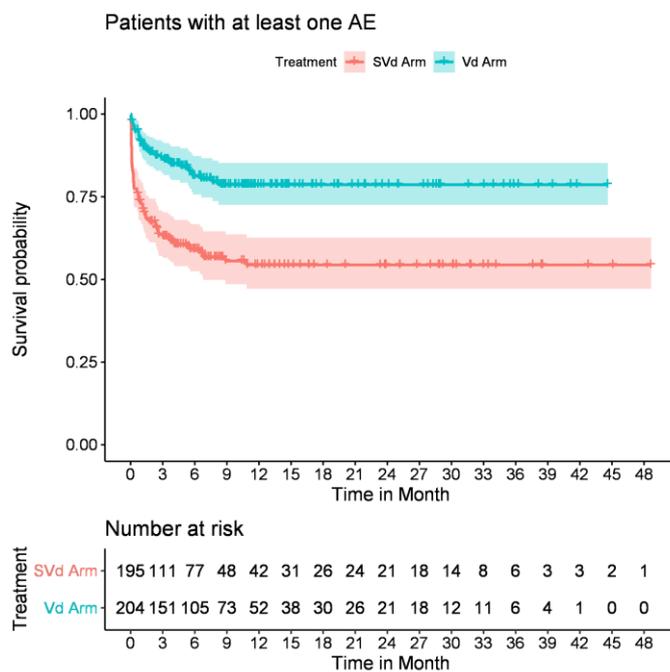


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Ermüdung unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

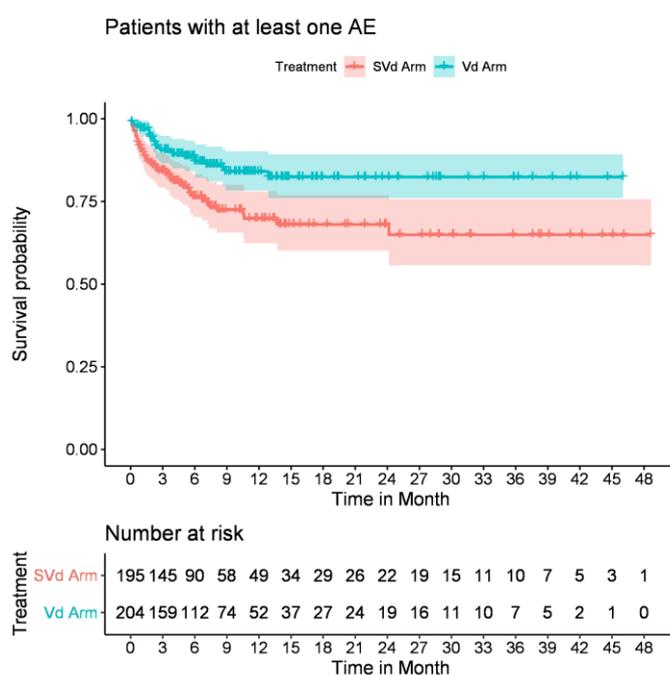


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Asthenie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

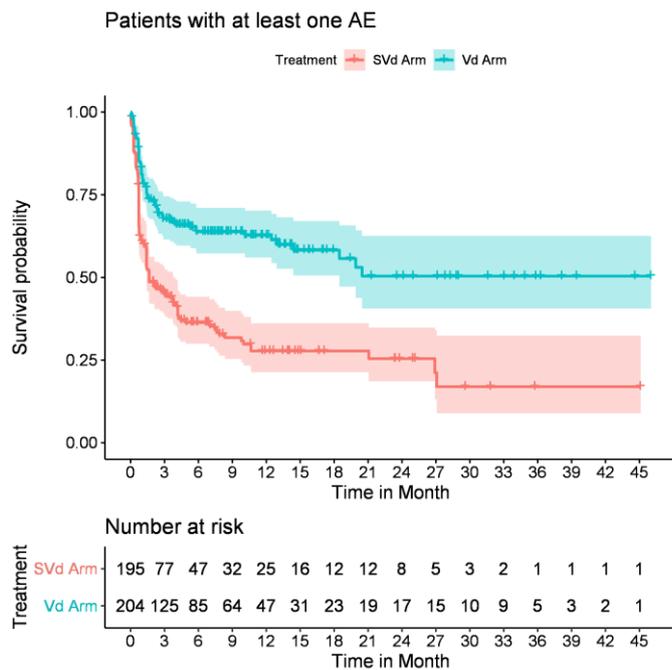


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

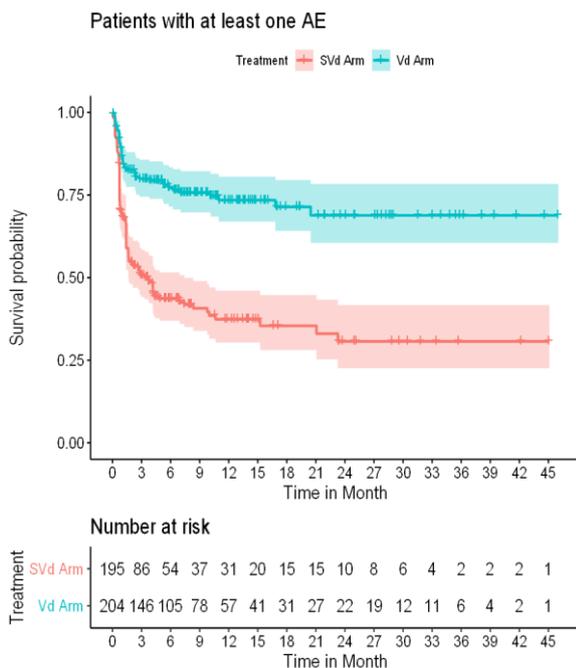


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Thrombozytopenie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

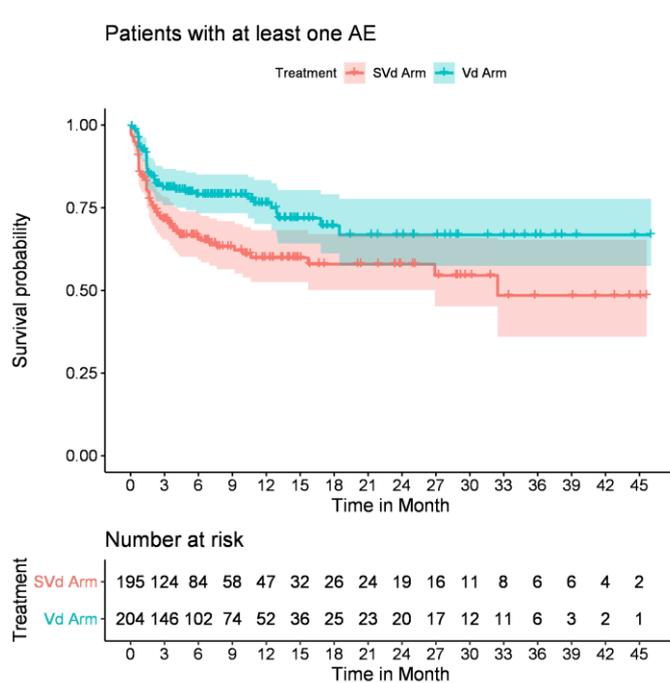


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Anämie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

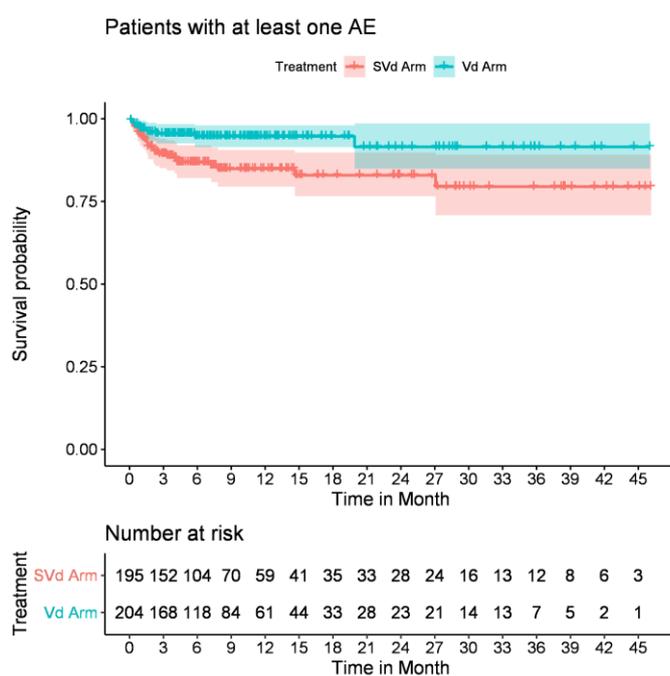


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Neutropenie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

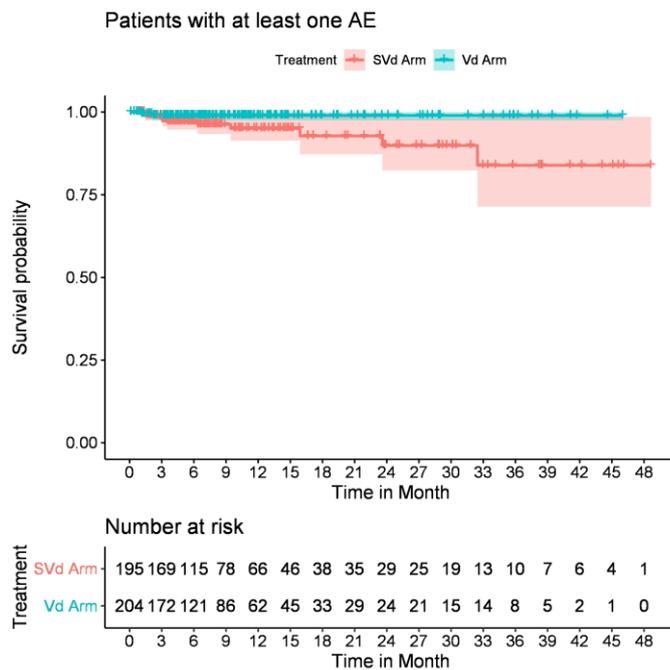


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Lymphopenie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

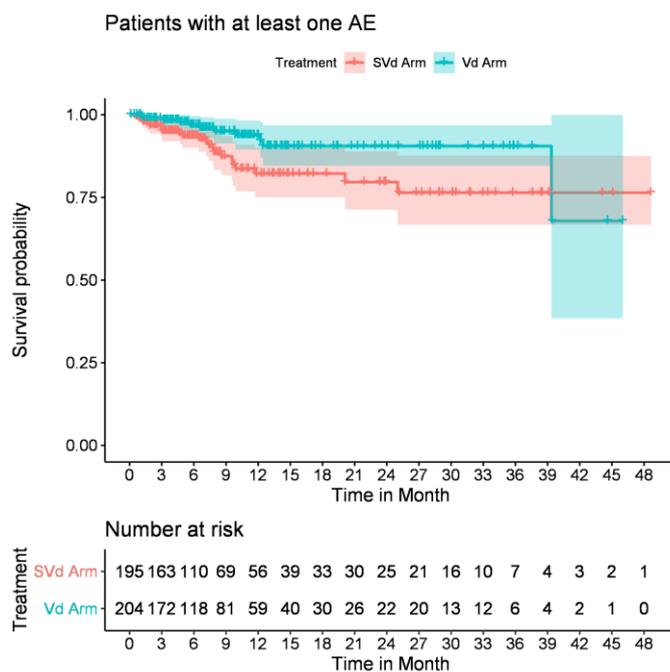


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Nasopharyngitis unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

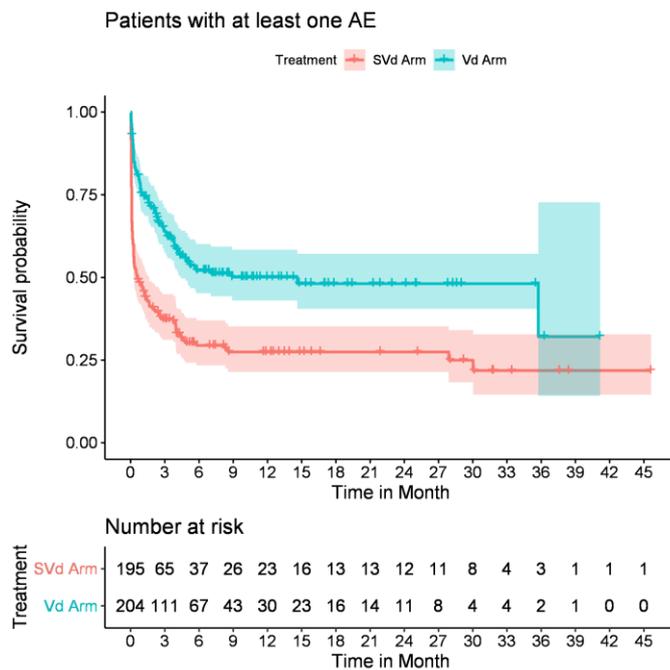


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unabhängig vom Schweregrad

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

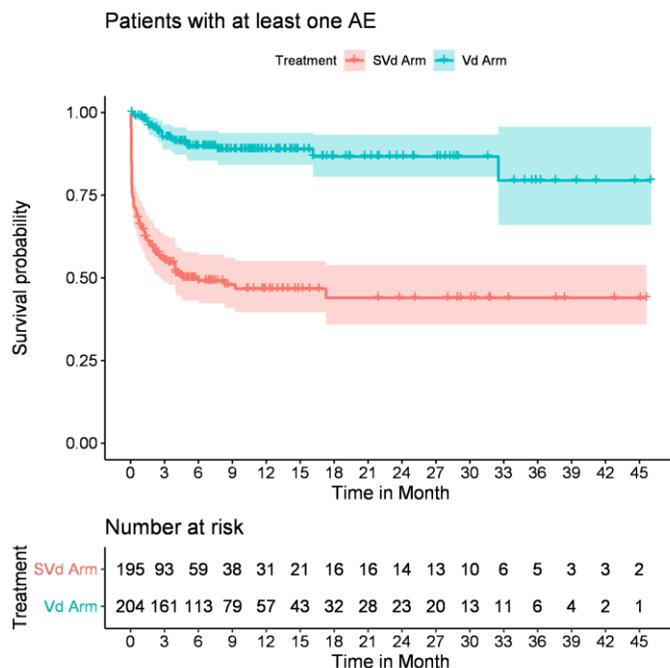


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Übelkeit unabhängig vom Schweregrad

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

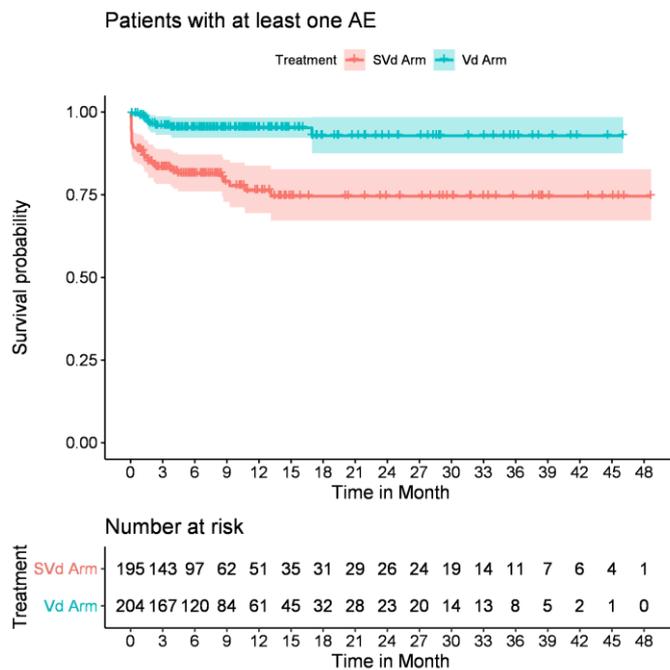


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Erbrechen unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

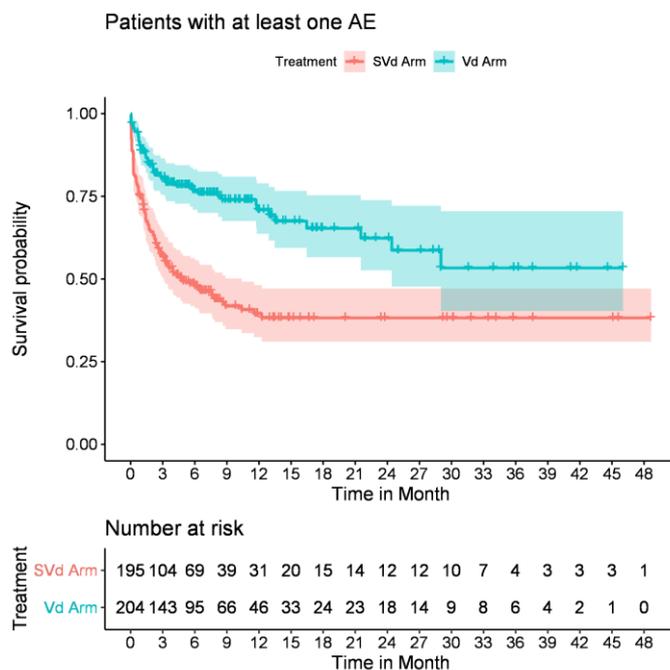


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

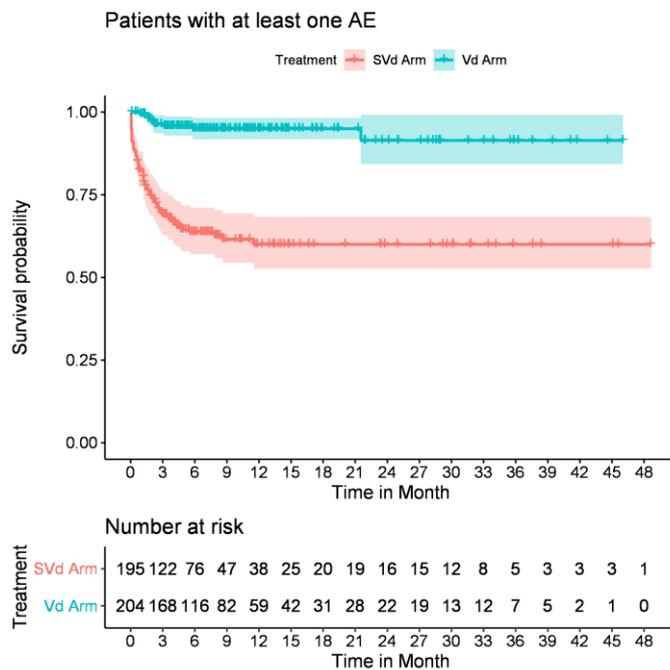


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

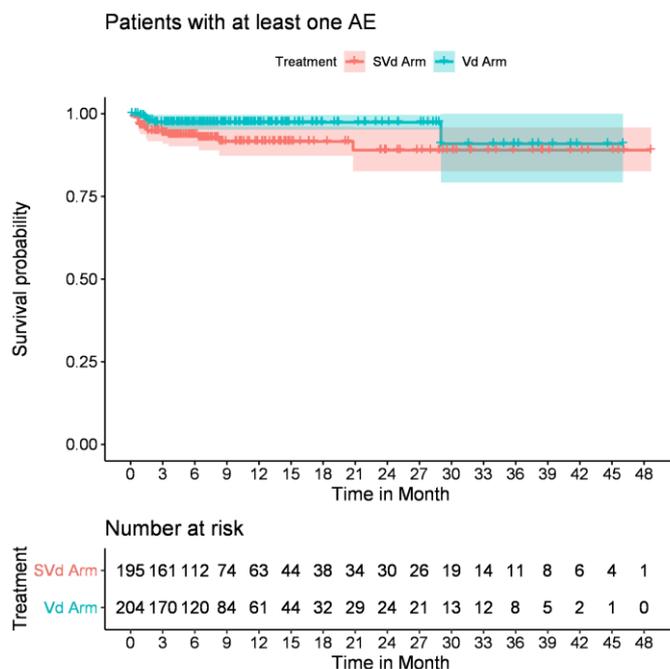


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Hypokalzämie vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

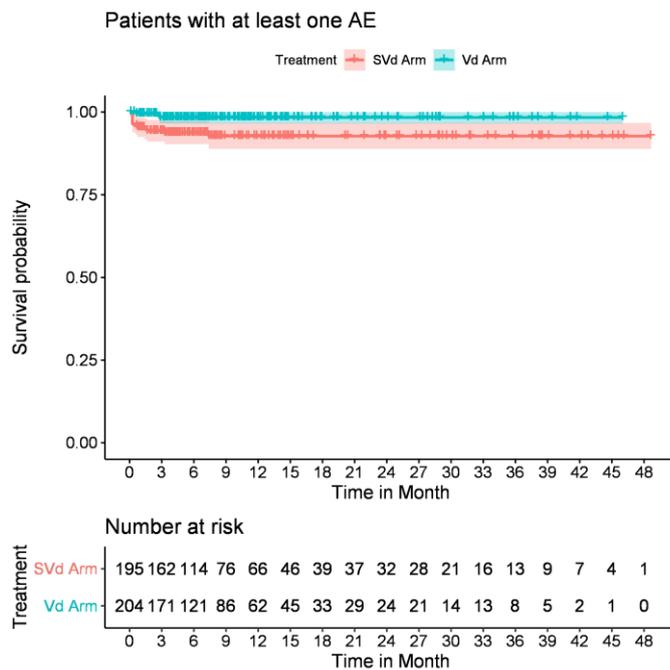


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Hyponatriämie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

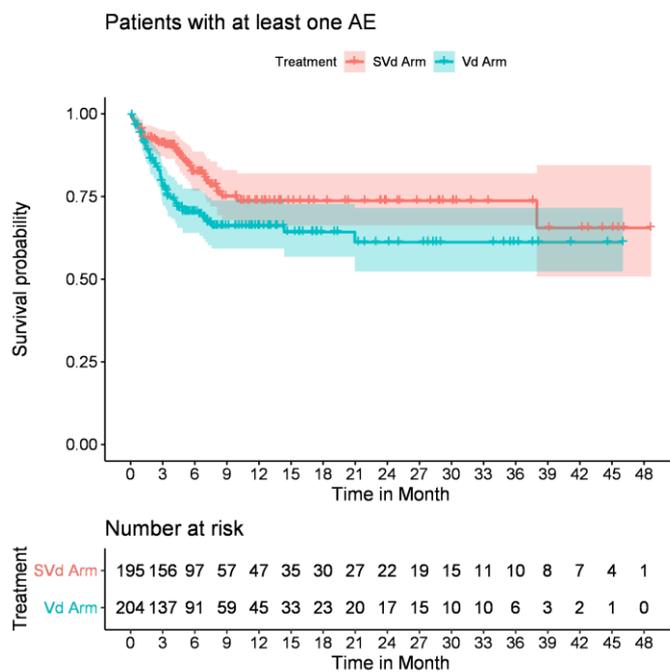


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Periphere Neuropathie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

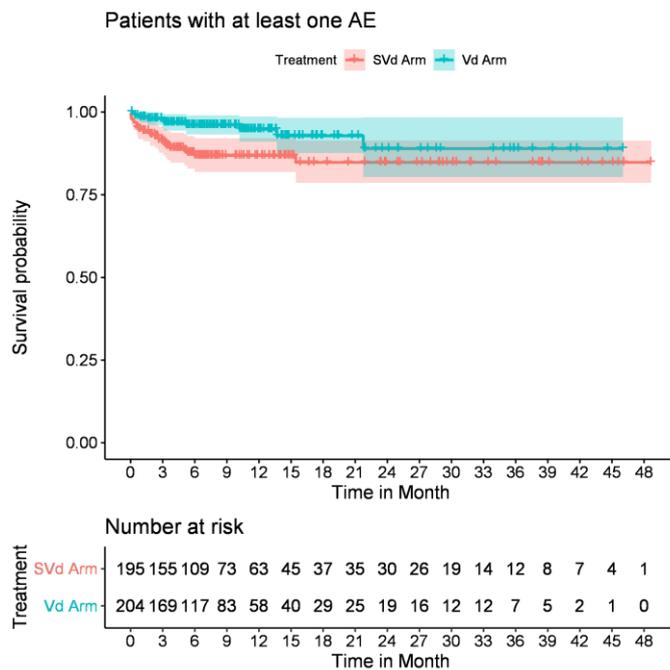


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Schwindelgefühl unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

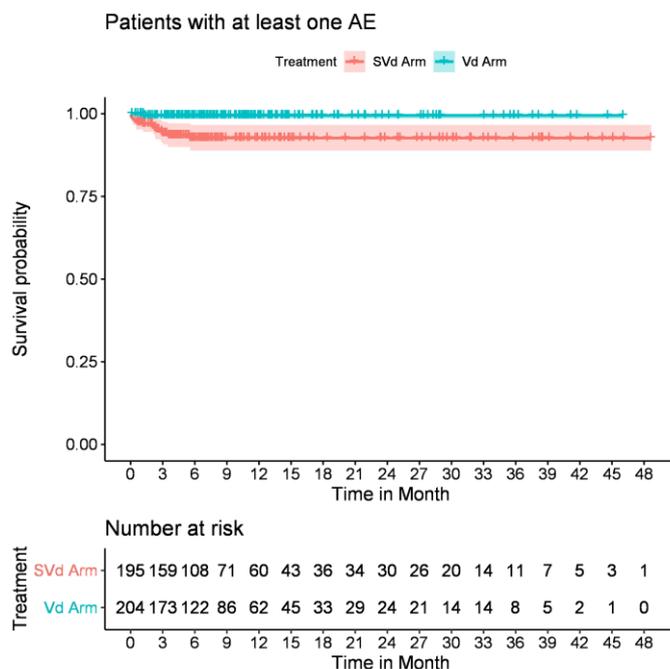


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Dysguesie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

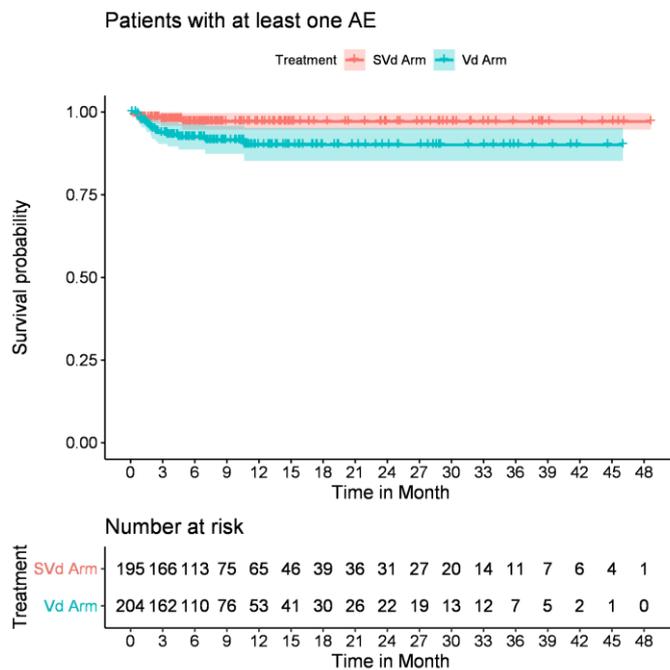


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Parästhesie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

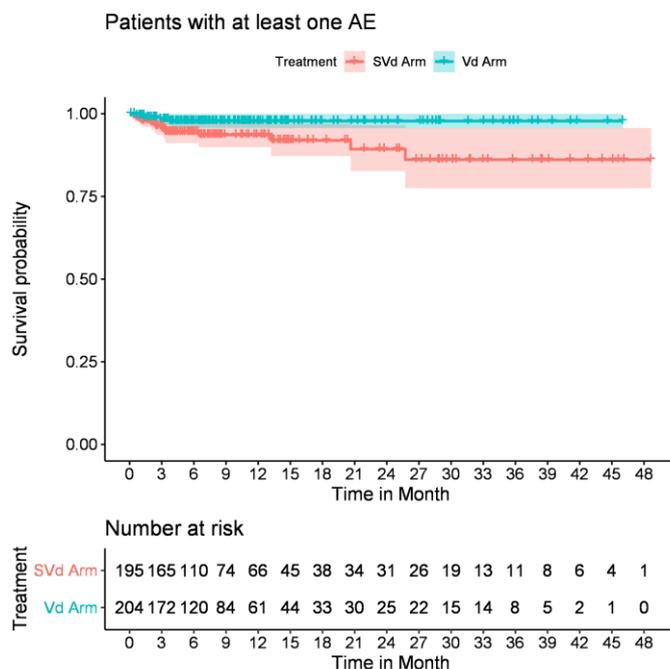


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Schmerzen im Oropharynx unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

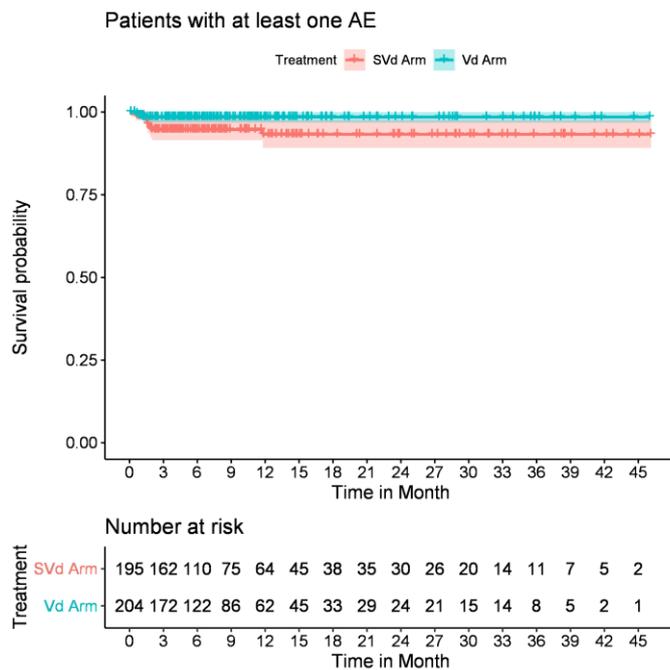


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Epistaxis unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

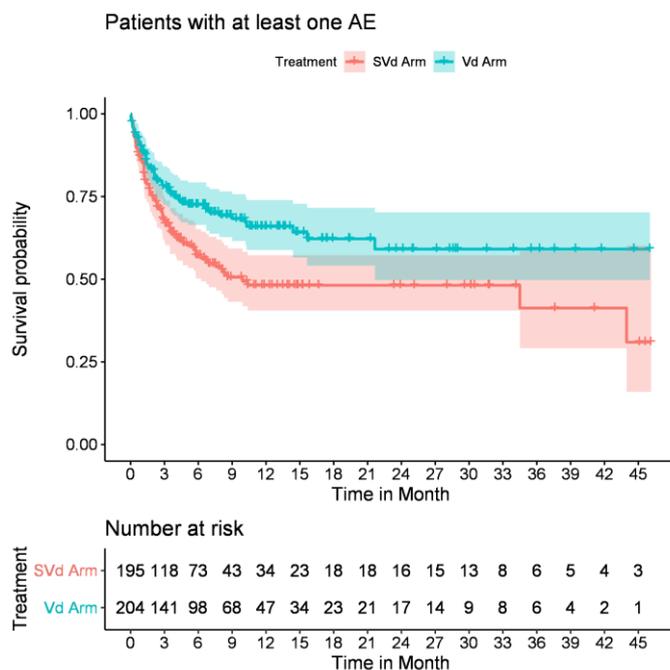


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Untersuchungen unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

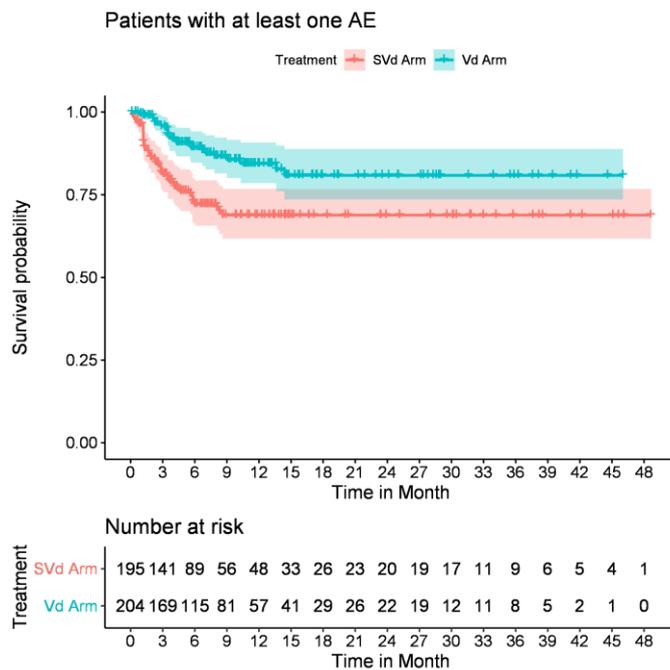


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

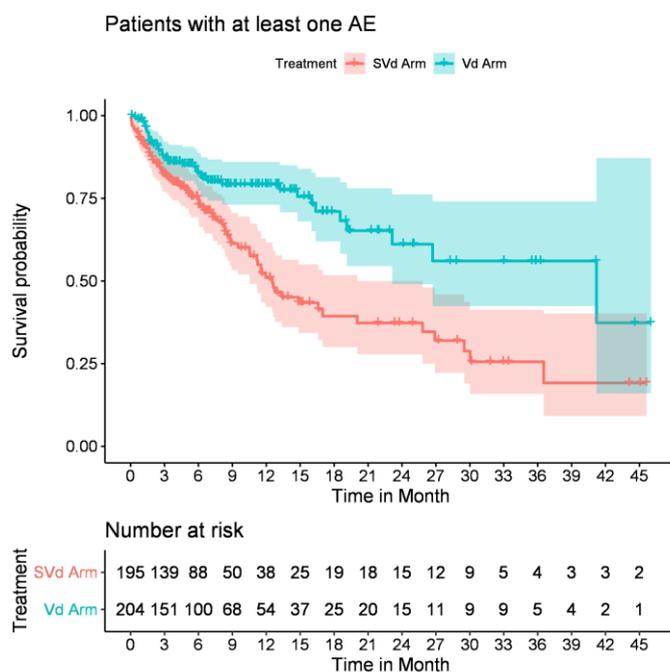


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Augenerkrankungen unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

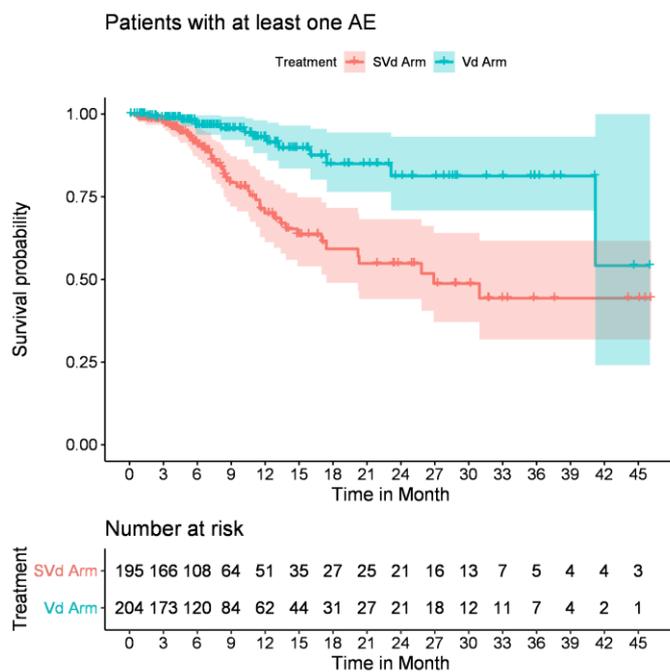


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Katarakt unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

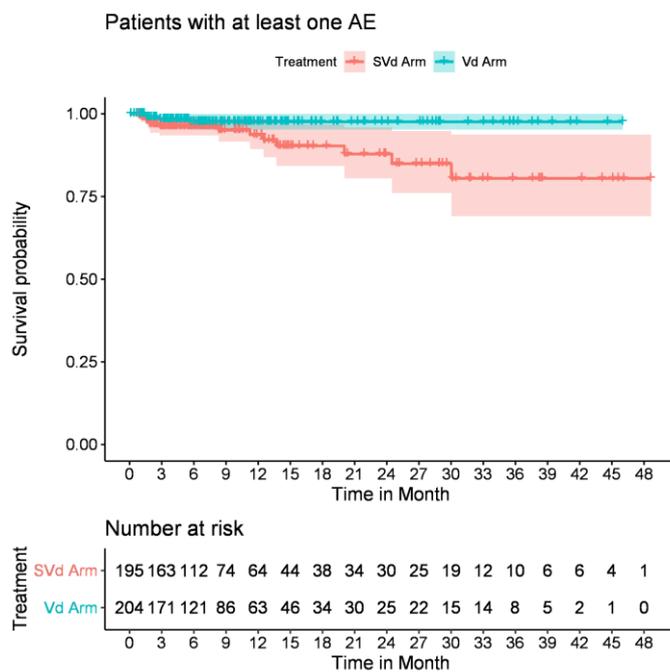


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Sehverschlechterung unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

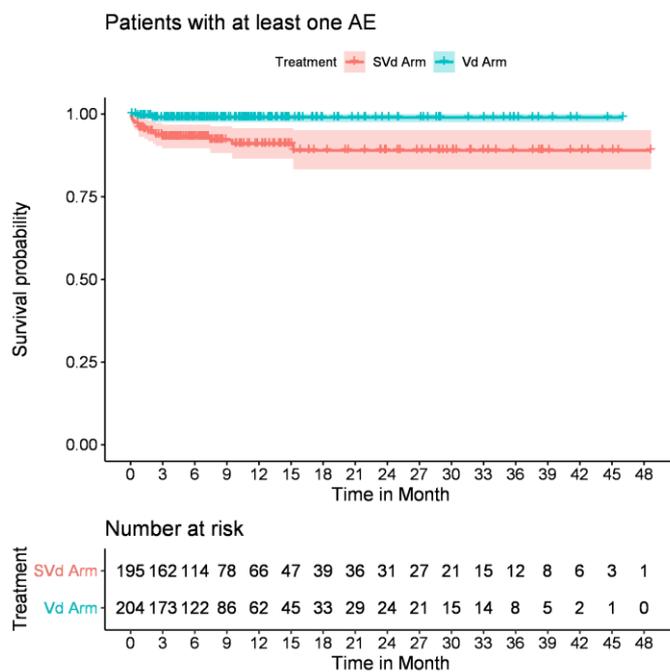


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Verwirrheitszustand unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

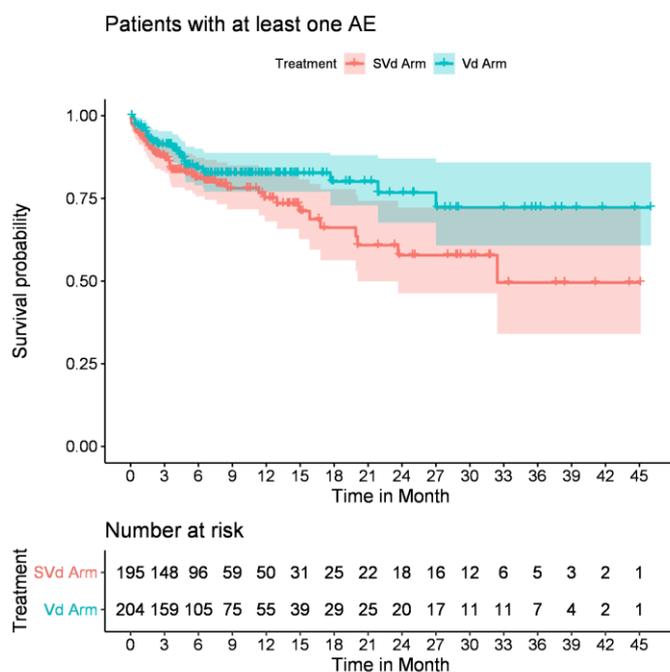


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

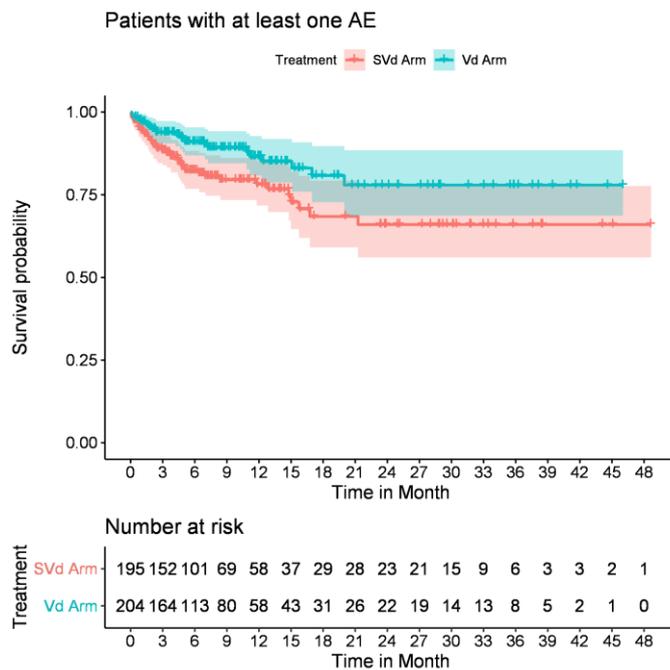


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen unabhängig vom Schweregrad

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

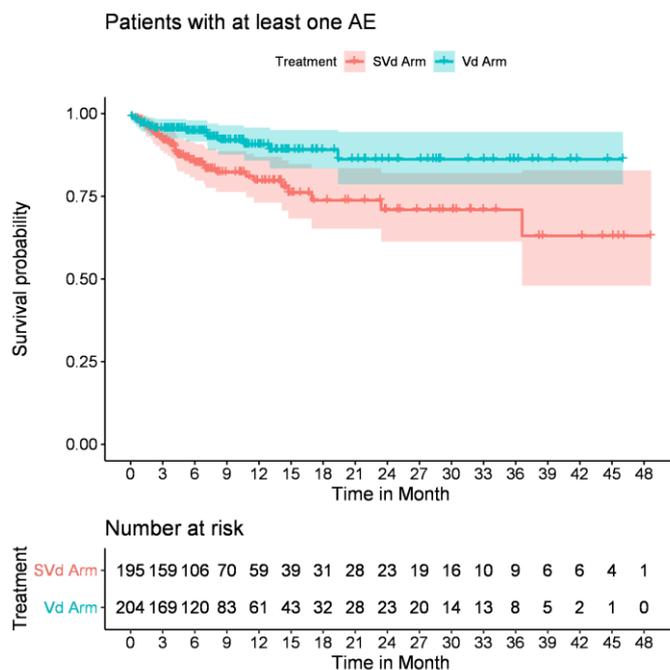


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Herzerkrankungen unabhängig vom Schweregrad

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

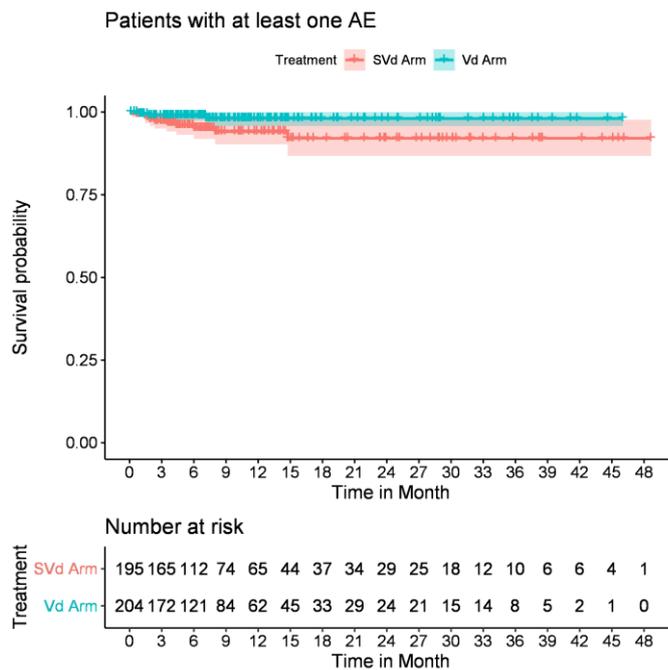


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven zu PT Tachykardie unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

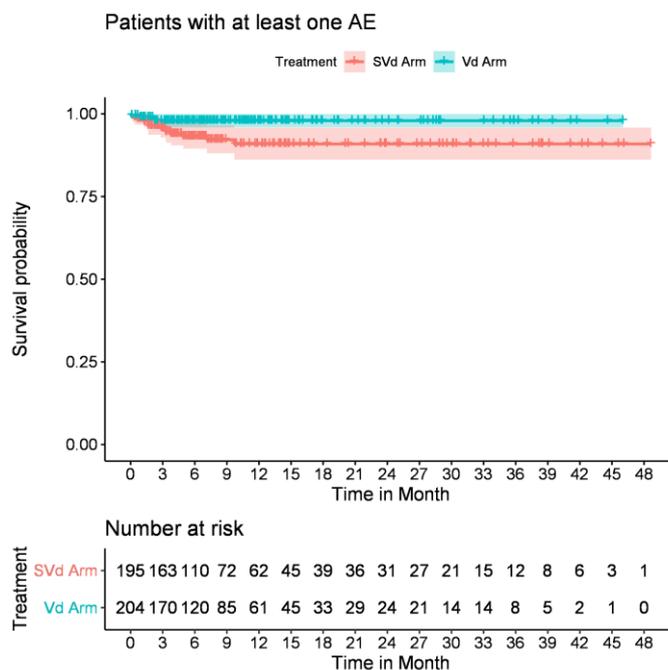


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven zu SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths unabhängig vom Schweregrad
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

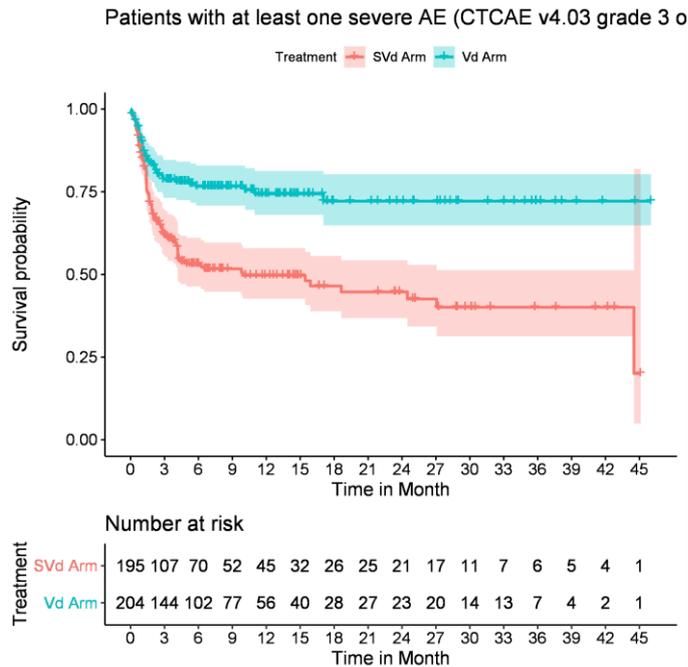


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

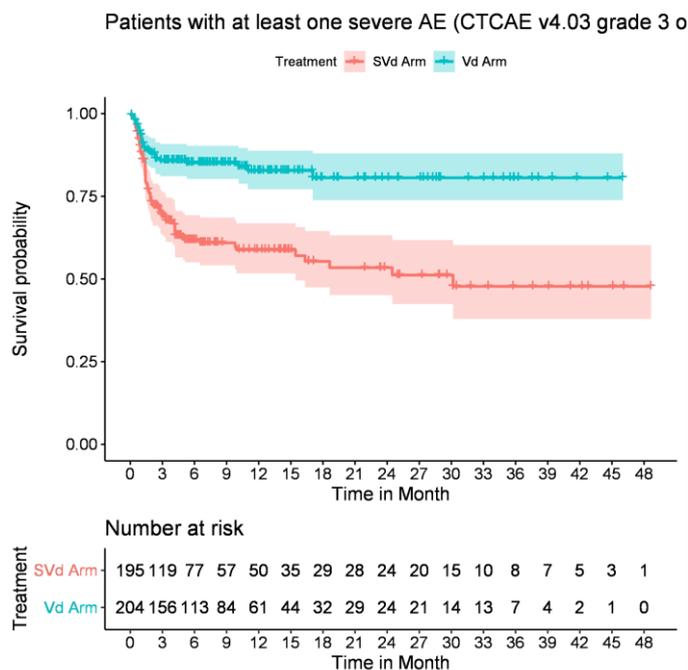


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Thrombozytopenie
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

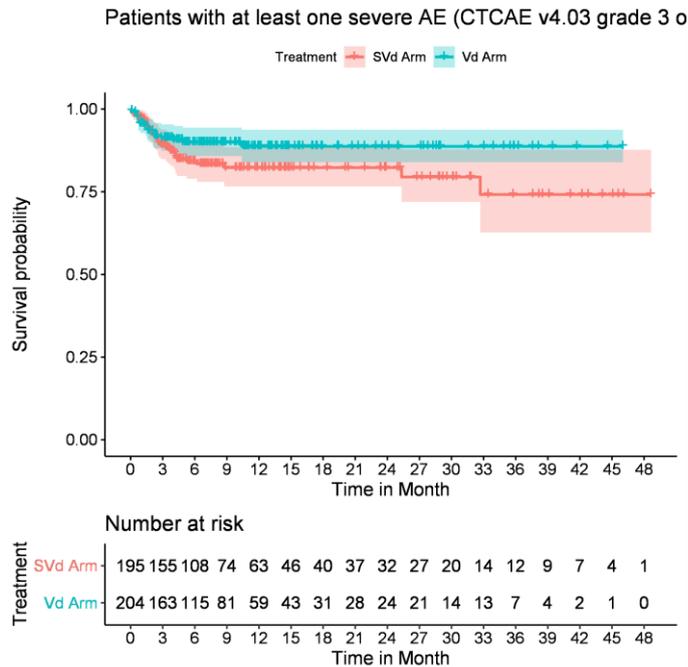


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Anämie
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

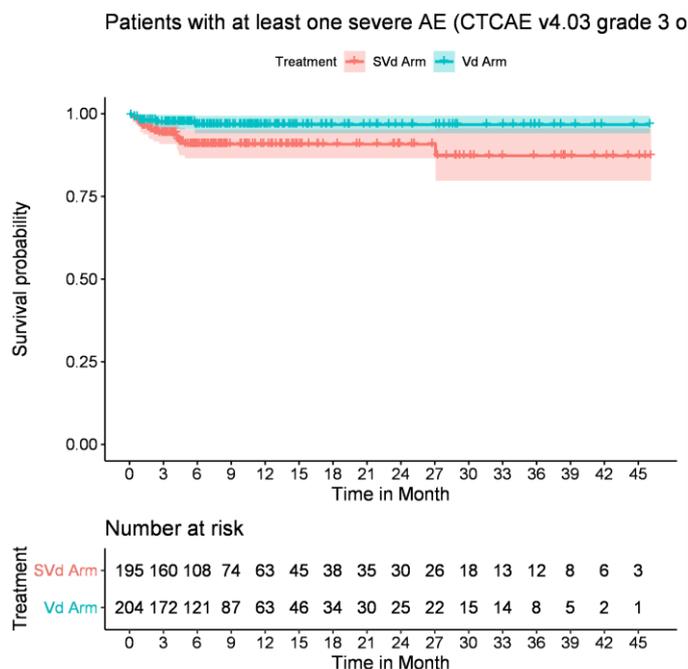


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Neutropenie
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

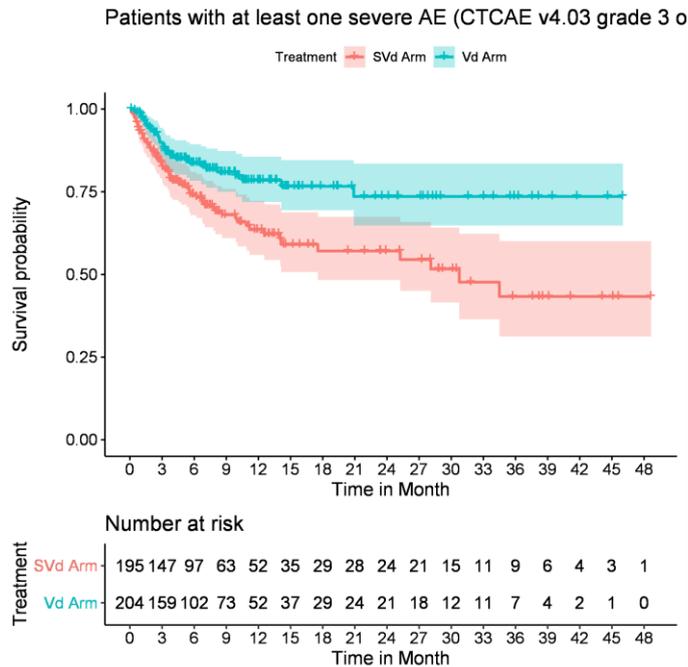


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

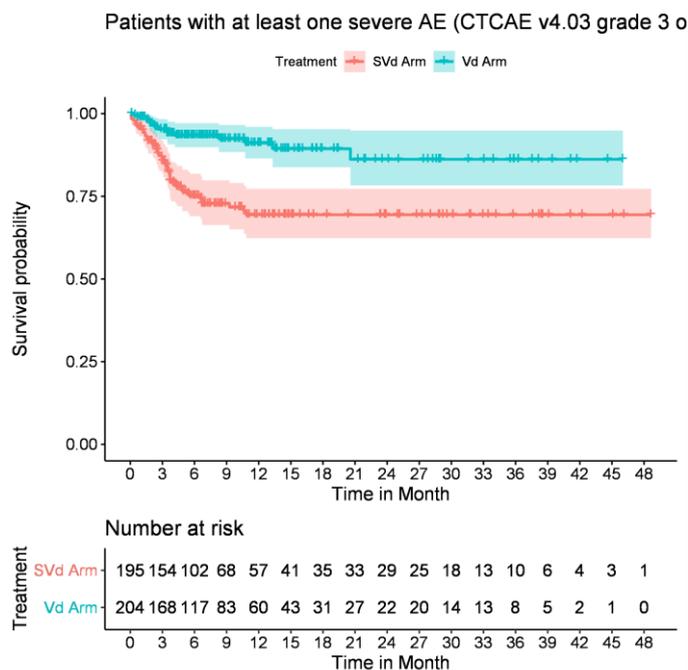


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

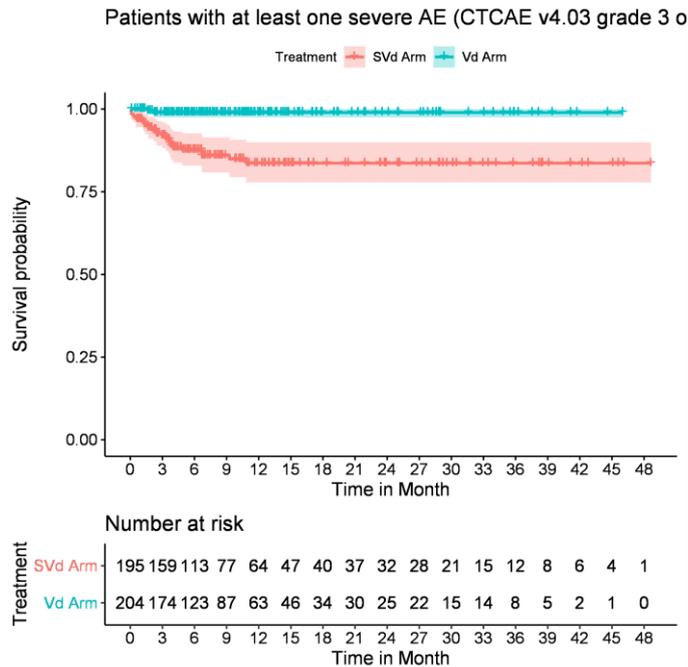


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Ermüdung SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

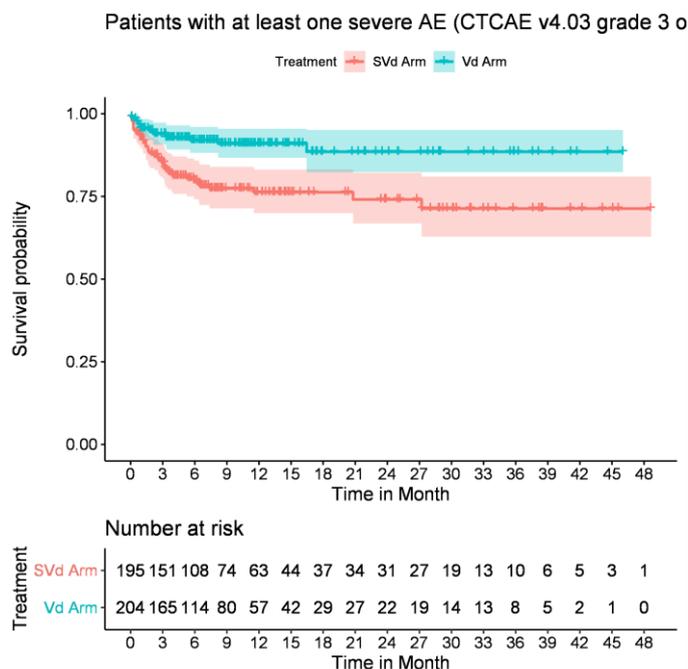


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

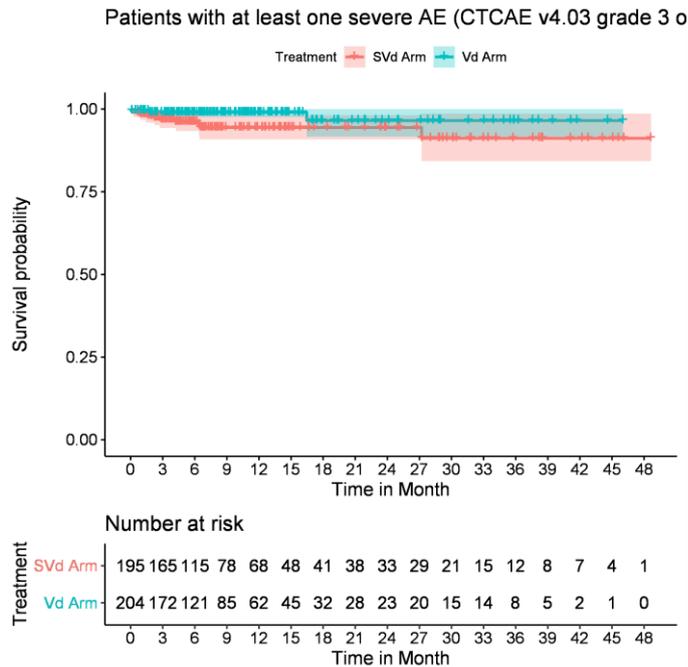


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Hypophosphatämie

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

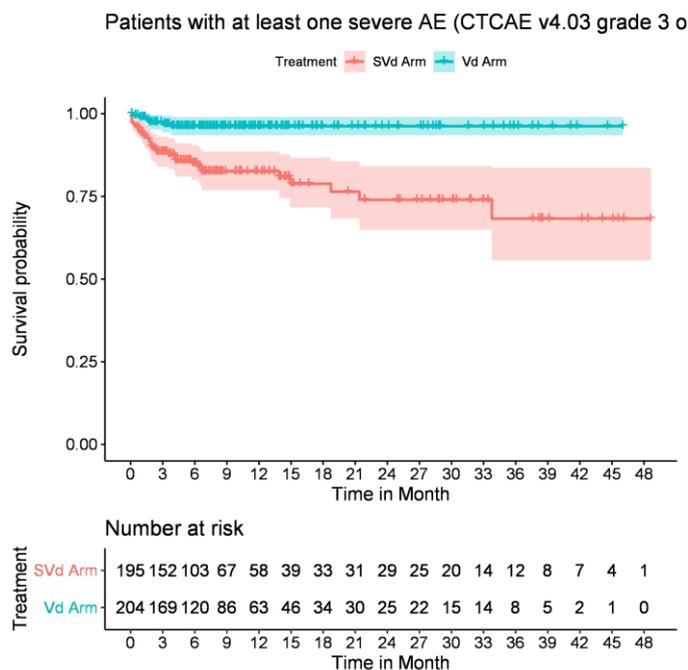


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

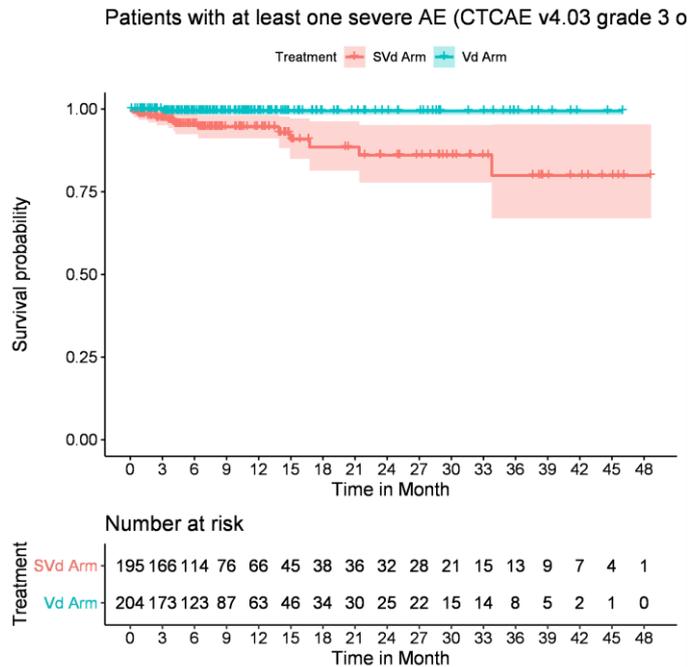


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Diarrhö
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

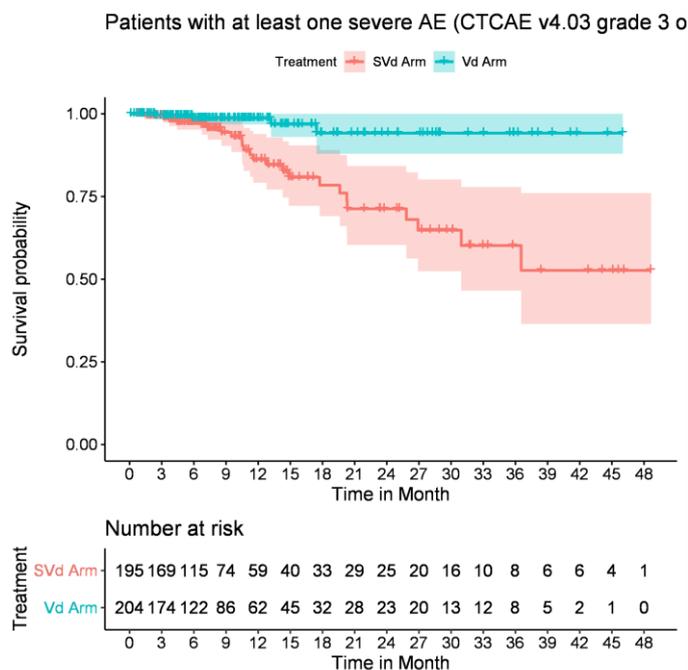


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) SOC Augenerkrankungen
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

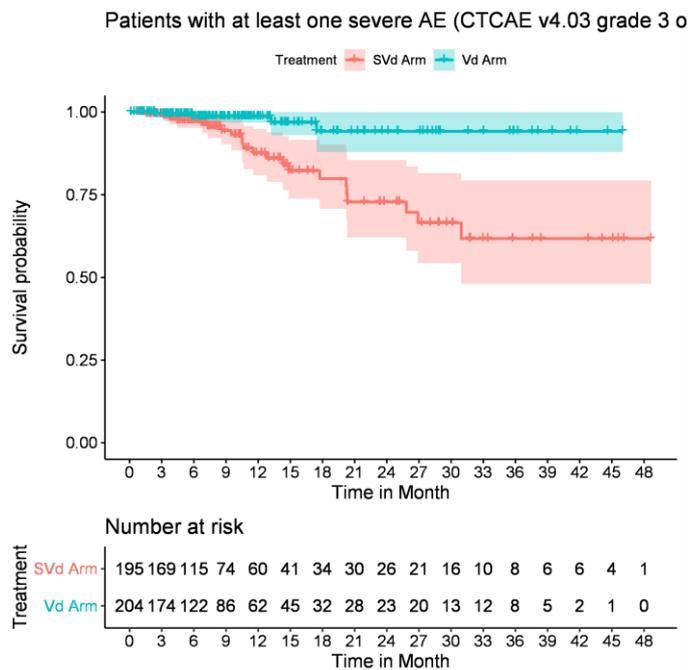


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) PT Katarakt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

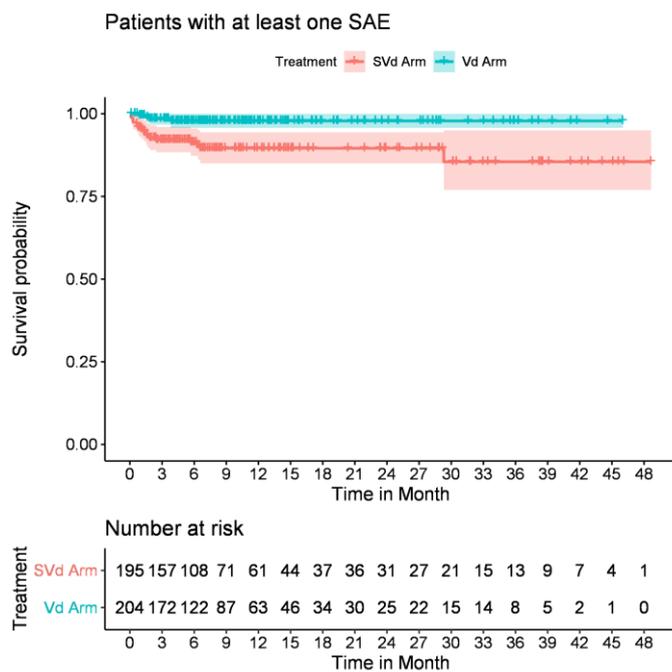


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

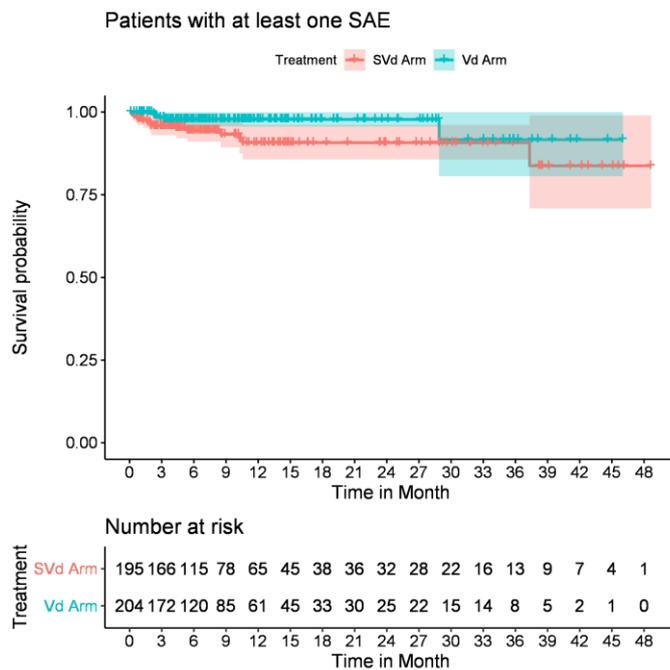


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

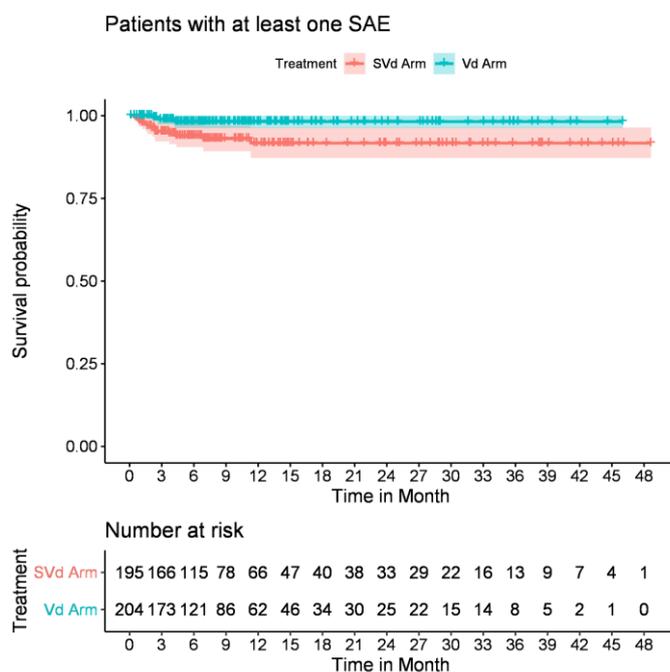


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Abschnitt 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.4 Periphere Neuropathie

Tabelle 4-102: Ergebnisse für UE – Zusatzanalyse Periphere Neuropathie Grad ≥ 2 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalyse UE Ereignis: Periphere Neuropathie Grad ≥ 2	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (22,1)	73 (35,8)
RD [95%-KI]	-0,14 [-0,23; -0,05]	
RR [95%-KI]	0,61 [0,44; 0,84]	
OR [95%-KI]	0,50 [0,32; 0,78]	
p-Wert	0,0022	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Die Beschreibung der Ergebnisse zu den UE erfolgt zusammenfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5.

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.

Da nur eine Studie (BOSTON) vorliegt, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie BOSTON sind entsprechend den Erläuterungen im Abschnitt 4.3.1.2.1 eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.5 Zusammenfassung und Diskussion der Sicherheitsendpunkte

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurde für das vorliegende Dossier das Auftreten von UE ausgewertet. Im SVd-Studienarm traten UE unabhängig vom Schweregrad häufiger und frühzeitiger auf als im Vd-Studienarm. Durch die Kombination mit dem neuartigen Wirkstoff Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason werden synergistische Effekte vermittelt, mit denen eine erhöhte Wirksamkeit erreicht wird, jedoch ist bei einer 3-Wirkstoff-Kombination (SVd) im Vergleich zu einer 2-Wirkstoff-Kombination (Vd) auch mit einer höheren Rate von UE zu rechnen.

Insgesamt traten im SVd-Studienarm bei 194 Patienten (99,5 %) UE auf, bei 169 Patienten (86,7 %) traten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und bei 109 Patienten (55,9 %) SUE auf. Die SVd-Behandlung wurde bei 42 Patienten (21,5 %) aufgrund von UE abgebrochen. Im Vd-Studienarm traten bei insgesamt 198 Patienten (97,1 %) UE auf, bei 128 Patienten (62,8 %) schwere und bei 79 (38,7 %) SUE auf. Bei 35 Patienten (17,2 %) wurde die Vd-Behandlung aufgrund von UE abgebrochen.

AESI sind speziell für den zu untersuchenden Wirkstoff Selinexor ausgewählte und erhobene UE. Erwartungsgemäß kommen diese im SVd-Studienarm häufiger vor als im Vd-Studienarm. Schwere Thrombozytopenien und Neutropenien kamen unter der Behandlung mit Selinexor ca. doppelt so häufig vor wie unter der Vd-Behandlung. Diese hämatologischen Ereignisse sind als Nebenwirkungen von Selinexor bekannt. Das Auftreten von Thrombozytopenien ist teilweise auf die Hemmung der Thrombopoietin-Signalwege in der frühen Megakaryopoese zurückzuführen [61]. Die schweren AESI Übelkeit, Erbrechen und Appetit vermindert kamen im SVd-Studienarm häufiger vor, auch Hyponatriämie trat signifikant häufiger auf. Diese UE sind entsprechend mehrerer Publikationen zu Selinexor überwiegend reversibel und gut behandelbar (medikamentös z. B. durch prophylaktische Gabe von Antiemetika oder durch eine Selinexor-Dosisreduktion) [62-65]. Auch werden diese typischen Nebenwirkungen im deutschen Versorgungskontext entsprechend der Leitlinienempfehlungen bei oralen medikamentösen Tumortherapien aktiv adressiert [66]. Durch gutes Management verringern sich die UE im Laufe der Therapie mit Selinexor. Beispielsweise reduzierte sich das Auftreten der Übelkeit schon in Zyklus 2 bei 50 % der Patienten und nach Zyklus 2 trat sie kaum noch auf [67]. In der Studie MARCH (Selinexor in Kombination mit Dexamethason) zeigte sich beispielsweise auch eine deutliche Reduktion der UE Fatigue, Hyponatriämie und Pneumonie nach dem 2. Zyklus [68].

Ein weiteres signifikant häufiger im SVd-Studienarm aufgetretenes AESI sind schwere Katarakte. Dabei handelt es sich vermutlich um Verschlechterungen bestehender Katarakte (ca. 60 % der Patienten in beiden Studienarmen hatten Katarakt als Komorbidität). Da das Katarakt auch eine mögliche Nebenwirkung von Dexamethason ist [69], ist unklar, ob diese Nebenwirkung allein durch Selinexor bedingt ist. Insgesamt traten Katarakte erst spät im Studienverlauf auf (im Median nach ca. 26 Monaten) und führten nicht zum Behandlungsabbruch. Schwere AESI Infektionen (Pneumonien, Sepsis, opportunistische Infektionen), Neurologische Störungen, Hepatobiliäre Störungen und Kardiotoxizität traten in beiden Studienarmen etwa gleichhäufig auf. Das Immunsystem sowie die Hauptorganfunktionen wurden demnach durch Selinexor nicht schwer beeinträchtigt.

Die Ergebnisse der UE nach SOC und PT sind konsistent mit den Ergebnissen zu den AESI. Signifikant häufiger aufgetretene schwere UE sind die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, inkl. PT Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort inkl. PT Ermüdung, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen inkl. PT Hypophosphatämie, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes inkl. PT Diarrhö und SOC Augenerkrankungen inkl. Katarakt. SUE nach SOC und PT, die im SVd-Studienarm signifikant häufiger auftraten sind die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Ein deutlicher Vorteil von Selinexor in der Auswertung der UE zeigte sich hinsichtlich der Peripheren Neuropathie (PN). PN ist mit Symptomen wie Schwäche, Taubheit und insbesondere Schmerzen in den Extremitäten verbunden [19]. Außerdem kann die PN für Monate persistieren oder sogar die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität der Patienten für den Rest des Lebens negativ beeinflussen [23]. Weil die PN somit von großer klinischer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, wurde im Studienprotokoll zu BOSTON eine eigene Analyse zu dem UE Periphere Neuropathie präspezifiziert, die alle UE mit Grad ≥ 2 umfasst. PN Grad ≥ 2 traten im SVd-Studienarm seltener auf (22,1 % der Patienten) als im Vd-Studienarm (35,8 % der Patienten). Durch die Gabe von Selinexor konnte das Risiko einer PN Grad ≥ 2 signifikant um 39 % verringert werden (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0022$). PN war der häufigste Abbruchgrund durch UE in der Studie BOSTON, trat aber im SVd-Studienarm (6 Patienten; 3,1 %) seltener auf als im Vd-Studienarm (12 Patienten; 5,9 %). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den für den Fragebogen EORTC-QLQ-CIPN20 gezeigten vorteilhaften Effekten durch Selinexor bezüglich der deutlichen Reduktion der PN-Symptomatik (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.3), sowie der festgestellten Reduktion der Schmerzen im EORTC-QLQ-C30 durch Selinexor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

Durch die neue 3-Wirkstoff-Kombination Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird eine erhöhte Wirksamkeit durch synergistische Effekte vermittelt, jedoch kam es wie erwartet im Vergleich zu der 2-Wirkstoff-Kombination Bortezomib in Kombination mit Dexamethason häufiger zu UE. Die aufgetretenen UE entsprachen den erwarteten Nebenwirkungen früherer Studien [63] und es traten trotz der langen Behandlungsdauer von durchschnittlich ca. 11 Monaten keine unerwarteten UE auf. Des Weiteren waren die UE im SVd-Studienarm überwiegend von kurzer Dauer, reversibel und gut behandelbar. Diese führten auch nicht zu signifikant häufigeren Behandlungsabbrüchen im Vergleich zum Vd-Studienarm. Bei der Therapie mit Selinexor konnte das Risiko für das Auftreten der PN reduziert werden. Es gibt keine Hinweise auf schwere Organschäden oder kumulative Organtoxizitäten durch die langfristige Anwendung von Selinexor [65]. Laut European Public Assessment Report (EPAR) [70] gibt es auch aus der Post-Marketing-Sicherheitsanalyse keine neuen Sicherheits-Signale.

Zur Einordnung der Relevanz und Häufigkeit der aufgetretenen UE müssen auch Erkenntnisse aus anderen Studien zu Selinexor berücksichtigt werden. Selinexor wurde in der Indikation Endometriumkarzinom (Studie SIENDO [71]) untersucht. Dort wurden initial geringere Dosierungen wirksam eingesetzt. In den Studien STORM und MARCH (Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens vier Vortherapien) wurde bei über 60 % (STORM) bzw. 80 % (MARCH) der Patienten die Selinexor-Dosis reduziert [68, 72]. Die UE konnten dadurch so effektiv reduziert werden, dass die Behandlungsdauer in der Studie MARCH gegenüber den Patienten ohne Dosisreduktion vervierfacht werden konnte (mit Dosisreduktion: 16,6 Wochen; ohne Dosisreduktion: 4,3 Wochen) [68]. Weiterführende Analysen der Studie BOSTON zeigen vergleichbare Ergebnisse: durch Dosisreduktion können Nebenwirkungen von Selinexor effektiv reduziert werden [67, 73]. Dadurch können Patienten mit Dosisreduktion länger behandelt werden und profitieren auch länger von der Wirkung von Selinexor [73]. Des Weiteren zeigten sich in der Studie XPORT-MM-028 im Vergleich zur ersten Studie STORM (siehe Modul 4B) weniger UE durch Selinexor. Durch wachsende klinische Erfahrung und den dadurch verbesserten Einsatz mit Selinexor können somit die UE effektiv reduziert werden.

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:

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

¹⁶ unbesetzt

- 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.

Für das vorliegende Dossier wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Dabei wurden folgende Subgruppen untersucht:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Altersgruppe (< 65 ; ≥ 65),

- R-ISS-Stadium zu Baseline (Stadium III; Stadium I oder II),
- ISS-Stadium zu Baseline (Stadium III; Stadium I oder II),
- Region entsprechend SAP (Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine),
- Region entsprechend Versorgungskontext (EU/GB/NA: Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien; Großbritannien; USA, Kanada; RoW: Australien, Israel, Indien, Russland, Serbien, Ukraine),
- Abstammung (europäisch; nicht europäisch),
- Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch; nicht spanisch oder lateinamerikanisch),
- PI-Vortherapie (ja; nein),
- Anzahl Myelom-Vortherapien (1; > 1),
- Chromosomenveränderungen zur Baseline (ja; nein),
- Bortezomib-Vortherapie (ja; nein).

Tabelle 4 -103: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BOSTON

Endpunkt	Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS Stadium	ISS Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Chromosomenveränderungen	Bortezomib-Vortherapie
OS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○
TTNT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC-QLQ-CIPN20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC-QLQ-30 (Symptomskalen und -items)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC-QLQ-30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<ul style="list-style-type: none"> ● A priori geplante Subgruppenanalyse ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse <p>AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); 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); ISS: International Staging System; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasom-inhibitor; PN: Periphere Neuropathie; PT: Preferred Term; Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN, Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik; R-ISS: Revised International Staging System; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>												

Tabelle 4-104: Übersicht der Subgruppen aus BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207	Gesamt N = 402
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	115 (59,0)	115 (55,6)	230 (57,2)
Weiblich	80 (41,0)	92 (44,4)	172 (42,8)
Alterskategorie bei Randomisierung in Jahren [n (%)]			
< 65	86 (44,1)	75 (36,2)	161 (40,0)
≥ 65	109 (55,9)	132 (63,8)	241 (60,0)
R-ISS-Stadium bei Screening [n (%)]			
Stadium I oder II	173 (88,7)	177 (85,5)	350 (87,1)
Stadium III	12 (6,2)	16 (7,7)	28 (7,0)
ISS-Stadium bei Screening [n (%)]			
Stadium I oder II	163 (83,6)	175 (84,5)	338 (84,1)
Stadium III	32 (16,4)	32 (15,5)	64 (15,9)
Region entsprechend SAP¹ [n (%)]			
Region 1	18 (9,2)	18 (8,7)	36 (9,0)
Region 2	61 (31,3)	66 (31,9)	127 (31,6)
Region 3	47 (24,1)	53 (25,6)	100 (24,9)
Region 4	69 (35,4)	70 (33,8)	139 (34,6)
Region entsprechend Versorgungskontext² [n (%)]			
EU/GB/NA	117 (60,0)	138 (66,7)	255 (63,4)
RoW	78 (40,0)	69 (33,3)	147 (36,6)
Abstammung [n (%)]			
Europäisch	161 (82,6)	165 (79,7)	326 (81,1)
Nicht-Europäisch (inkl. Angabe fehlt)	34 (17,4)	42 (20,3)	76 (18,9)
Ethnie³ [n (%)]			
Spanisch oder lateinamerikanisch	6 (3,1)	5 (2,4)	11 (2,7)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	171 (87,7)	188 (90,8)	359 (89,3)
PI-Vortherapie			
Ja	147 (75,4)	160 (77,3)	307 (76,4)

Subgruppen	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207	Gesamt N = 402
Nein	48 (24,6)	47 (22,7)	95 (23,6)
Anzahl Myelom-Vortherapien			
1	97 (49,7)	101 (48,8)	198 (49,3)
> 1	98 (50,3)	106 (51,2)	204 (50,7)
Chromosomenveränderungen zu Baseline			
Ja	97 (49,7)	95 (45,9)	192 (47,8)
Nein	98 (50,3)	112 (54,1)	210 (52,2)
Bortezomib-Vortherapie			
Ja	134 (68,7)	145 (70,0)	279 (69,4)
Nein	61 (31,3)	62 (30,0)	123 (30,6)
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2021, ITT-Population			
¹ Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine			
² EU/GB/NA: Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen, Bulgarien, Rumänien; Großbritannien, USA, Kanada; RoW: Australien, Israel, Indien, Russland, Serbien, Ukraine			
³ Die Kategorien „Nicht angegeben“, „Unbekannt“ und „Angabe fehlt“ sind entsprechend SAP nicht in den Subgruppen enthalten			
EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; ISS: International Staging System; n: Anzahl Patienten mit zutreffendem Kriterium; N: Gesamtzahl Patienten; PI: Proteasominhibitor; R-ISS: Revised International Staging System; RoW: Rest of World (Rest der Welt); SAP: Statistischer Analyseplan; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; USA: United States of America; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-105 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.

In der folgenden Tabelle sind die Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt zusammengefasst. Signifikante Interaktions-p-Werte sind fett gekennzeichnet. Die folgenden Endpunkte sind nicht in der Tabelle aufgeführt, da aufgrund zu geringer Ereigniszahlen kein HR berechnet werden konnte und somit auch für keine der Subgruppen ein Interaktions-p-Wert berechenbar war:

- AESI
 - Schwere AESI
 - Gastrointestinale Ereignisse

- Übelkeit
- Erbrechen
- Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse
 - Appetit vermindert
 - Gewicht erniedrigt
- Ereignisse mit Erkrankungen des Auges
 - Getrübe Sicht
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Hyponatriämie
- Andere
 - Kardiotoxizität
- Schwerwiegende AESI
 - Hämatologische Ereignisse
 - Thrombozytopenie
 - Neutropenie
 - Gastrointestinale Ereignisse
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse
 - Appetit vermindert
 - Gewicht erniedrigt
 - Ereignisse mit Erkrankungen des Auges
 - Getrübe Sicht
 - Katarakt
 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Hyponatriämie
 - Neurologische Störungen
 - Neurologische Toxizität
 - Andere
 - Hepatobiliäre Störungen
- UE nach SOC und PT

- UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT
 - Erkrankungen des Nervensystems
 - Dysgeusie
 - Psychiatrische Erkrankungen
 - Verwirrtheitszustand
- Schwere UE nach SOC und PT
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
 - Diarrhö.

Tabelle 4-105: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Wirksamkeits-Endpunkt für die Studie BOSTON

Endpunkt		Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Chromosomenveränderungen	Bortezomib-Vortherapie
Mortalität													
OS	Datenschnitt 15.02.2021	0,3857	0,0019	0,8272	0,3500	0,2721	0,0094	0,0040	0,4522	0,2046	0,9895	0,8876	0,2366
	Datenschnitt 22.03.2022	0,4887	0,0027	0,8922	0,5285	0,3508	0,0101	0,0063	0,4735	0,1347	0,7670	0,6707	0,1443
Morbidität													
PFS		0,6499	0,1014	0,1793	0,2882	0,2247	0,0124	0,0052	0,7782	0,0109	0,3530	0,6801	0,0137
TTNT		0,9523	0,3061	0,4583	0,4378	0,5418	0,0525	0,0030	0,3391	0,0407	0,7817	0,5162	0,072
EORTC-QLQ-CIPN20	Skala Sensorik	0,3798	0,3823	0,3935	0,1463	0,6900	0,2334	0,2892	0,8519	0,7480	0,1436	0,6927	0,3882
	Skala Motorik	0,1767	0,3764	0,1807	0,3963	0,2693	0,1424	0,6850	NA	0,7375	0,1955	0,4602	0,9086
	Skala Autonomie	0,6362	0,0027	0,1431	0,9273	0,0532	0,0064	0,5454	NA	0,9116	0,0422	0,5255	0,4981
EQ-5D-VAS		0,5257	0,4968	0,1404	0,3030	0,5531	0,4048	0,1170	NA	0,8925	0,7515	0,4000	0,4937
EORTC-QLQ-30 (Symptomskalen und -items)	Symptomskala Fatigue	0,9362	0,8900	0,0735	0,5199	0,0866	0,0028	0,0979	0,7129	0,1603	0,3570	0,7494	0,5427
	Symptomskala Übelkeit/Erbrechen	0,5654	0,0107	0,2057	0,5654	0,1225	0,2165	0,4633	0,6649	0,3592	0,5817	0,5372	0,0819
	Symptomskala Schmerz	0,7631	0,1043	0,0029	0,0061	0,0113	0,0185	0,3114	NA	0,3871	0,5067	0,7362	0,9761
	Symptomitem Appetitverlust	0,0304	0,0067	0,1472	0,2192	0,0087	0,0465	0,9429	0,1117	0,0365	0,7600	0,5401	0,0985
	Symptomitem Diarrhö	0,7982	0,0007	0,2757	0,3451	0,2740	0,4566	0,7460	NA	0,9168	0,0058	0,6046	0,8196
	Symptomitem Dyspnoe	0,7127	0,4100	0,3789	0,3317	0,2146	0,8757	0,5139	0,5543	0,4958	0,7051	0,6341	0,7589

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt		Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Chromosomenveränderungen	Bortezomib-Vortherapie
	Symptomitem Obstipation	0,5321	0,1326	0,5723	0,9946	0,5227	0,2000	0,0554	0,4020	0,2662	0,0787	0,4299	0,6766
	Symptomitem Insomnie	0,7223	0,4547	0,9117	0,9466	0,5856	0,3051	0,8431	NA	0,7443	0,1649	0,9522	0,3416
	Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten	0,9982	0,0802	0,0263	0,6439	0,2104	0,4253	0,1685	NA	0,4956	0,2369	0,1229	0,5478
Lebensqualität													
EORTC-QLQ-30 (Funktionskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)	Funktionskala Physis	0,0257	0,399	0,1996	0,1421	0,2191	0,4612	0,7294	0,2961	0,3969	0,1458	0,5101	0,8359
	Funktionskala Rollen	0,9189	0,8271	0,1016	0,3209	0,9595	0,3819	0,4070	0,2441	0,9027	0,8335	0,9256	0,8426
	Funktionskala Emotionen	0,643	0,0126	0,0933	0,4757	0,3506	0,0802	0,1074	NA	0,9857	0,9060	0,0410	0,8571
	Funktionskala Soziales	0,7577	0,8711	0,5024	0,6710	0,9015	0,2968	0,2437	0,8336	0,8092	0,9491	0,7655	0,9887
	Funktionskala Kognition	0,1127	0,2454	0,1665	0,3058	0,2433	0,2010	0,9289	0,9202	0,9275	0,2947	0,2685	0,8455
	Skala globale Gesundheit/Lebensqualität	0,1316	0,3835	0,407	0,8373	0,6998	0,5732	0,8057	0,9284	0,3229	0,2065	0,7952	0,2288
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021, sofern nicht anders angegeben													
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); ISS: International Staging System; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); R-ISS: Revised International Staging System; SAP: Statistischer Analyseplan; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Sicherheits-Endpunkt für die Studie BOSTON

Endpunkt		Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Zytogenetische Veränderungen	Bortezomib-Vortherapie	
Sicherheit														
UE														
UE unabhängig vom Schweregrad		0,4112	0,6955	0,3283	0,7028	0,2222	0,0438	0,8995	0,2871	0,5600	0,2780	0,5865	0,5448	
Schwere UE (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		0,4496	0,3948	0,5144	0,4083	0,6959	0,5690	0,6276	NA	0,4050	0,1632	0,5851	0,6556	
SUE		0,2298	0,3462	0,3134	0,6098	0,3305	0,7412	0,2650	0,8732	0,3370	0,0469	0,5517	0,7671	
Behandlungsabbruch wegen UE		0,2997	0,6487	0,7352	0,3753	0,4031	0,9732	0,4110	NA	0,5825	0,9439	0,8697	0,8137	
AESI														
AESI unabhängig vom Schweregrad	Hämatologische Ereignisse	Thrombozytopenie	0,3906	0,3865	0,6243	0,4190	0,6240	0,0888	0,6163	0,9666	0,6676	0,7832	0,8184	0,6572
		Neutropenie	0,8149	0,0633	0,8811	0,8714	0,0678	0,1383	0,9011	NA	0,6424	0,8916	0,4296	0,7999
	Gastrointestinale Ereignisse	Übelkeit	0,8639	0,4251	0,8756	0,5038	0,6751	0,9611	0,4032	NA	0,9765	0,4970	0,1861	0,8087
		Erbrechen	0,0694	0,3573	0,1154	0,7250	0,4007	0,7071	0,1214	NA	NA	0,8715	0,9404	NA
	Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse	Appetit vermindert	0,2217	0,0177	0,7095	0,6468	0,6046	0,1261	0,0222	NA	0,5515	0,1716	0,4530	0,2153
		Gewicht erniedrigt	0,0111	0,5751	0,7197	0,5712	0,9800	0,9891	0,8514	NA	0,8733	0,7208	0,8655	0,1707
	Infektionen	Pneumonien	0,1199	0,6171	0,2377	0,0241	0,6512	0,5256	0,5307	NA	0,3633	0,5044	0,4326	0,4326
		Sepsis	NA	NA	NA	0,5331	NA	NA	NA	NA	0,3637	NA	NA	NA
		Opportunistische Infektionen	0,2089	0,8788	NA	0,7923	0,1088	0,6636	0,8082	NA	0,1270	0,1264	0,9864	0,1321
	Ereignisse mit Erkrankungen des Auges	Getrübe Sicht	0,3325	0,0360	0,5162	0,4737	0,5048	0,1531	0,5581	NA	0,9489	0,0324	0,4715	0,8577
Katarakt		0,2964	0,5283	NA	0,3700	0,9875	0,7301	0,7396	NA	0,0812	0,6605	0,9463	0,2028	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt			Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Zytopenetische Veränderungen	Bortezomib-Vortherapie
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie	NA	0,4513	NA	NA	0,6624	0,5602	0,2210	NA	0,5275	0,4504	0,5978	0,5318
	Neurologische Störungen	Neurologische Toxizität	0,6773	0,1296	NA	0,2376	0,0506	0,6176	0,6243	NA	0,8465	0,2209	0,1819	0,9485
	Andere	Hepatobiliäre Störungen	0,5955	0,6967	NA	0,0269	0,3367	0,5490	0,1487	NA	0,2117	0,3511	0,7645	0,1236
		Kardiotoxizität	0,2622	0,6121	NA	NA	0,8514	0,5245	0,8346	NA	0,3593	0,1482	0,9271	0,2130
Schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)	Hämatologische Ereignisse	Thrombozytopenie	0,6736	0,4068	0,1189	0,0569	0,7985	0,3490	0,3730	NA	0,9602	0,6556	0,3387	0,7570
		Neutropenie	0,6180	0,1216	0,9560	0,7126	0,3325	0,3416	0,6008	NA	0,7883	0,6417	0,9723	0,9105
	Infektionen	Pneumonien	0,0497	0,2891	0,9402	0,0303	0,7780	9306	0,3167	NA	0,9976	0,3961	0,7332	0,8730
		Sepsis	NA	NA	NA	0,5331	NA	NA	NA	NA	0,3637	NA	NA	NA
		Opportunistische Infektionen	0,4151	0,0573	NA	NA	0,9727	0,6993	NA	NA	0,5826	0,7738	0,4864	0,5562
	Ereignisse mit Erkrankungen des Auges	Katarakt	0,6272	0,3849	NA	NA	NA	0,4756	0,1754	NA	0,2744	0,6539	0,8530	0,5111
	Neurologische Störungen	Neurologische Toxizität	0,3954	NA	NA	NA	NA	0,6873	0,8596	NA	NA	NA	0,4969	NA
	Andere	Hepatobiliäre Störungen	0,6600	0,7585	NA	NA	0,2549	0,2630	NA	NA	NA	0,3962	0,8139	0,6485
Schwerwiegende AESI	Infektionen	Pneumonien	0,3437	0,2362	0,7938	0,0529	0,7338	0,9023	0,1464	NA	0,7145	0,3188	0,9256	0,6063
		Sepsis	NA	NA	NA	0,5331	NA	NA	NA	NA	0,3637	NA	NA	NA
		Opportunistische	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,5743	0,8102	NA	0,5476

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt			Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Zytoгенetische Veränderungen	Bortezomib-Vortherapie
		Infektionen												
	Andere	Kardiotoxizität	NA	NA	NA	NA	0,8081	0,5055	NA	NA	0,6923	NA	0,8539	NA
UE nach SOC und PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation														
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gesamt	0,2056	0,6848	0,0954	0,4742	0,0585	0,1107	0,9171	0,3841	0,9589	0,1683	0,5808	0,9242
		Ermüdung	0,0543	0,7183	0,9545	0,8831	0,3102	0,0893	0,5319	0,3406	0,1629	0,3536	0,7342	0,7967
		Asthenie	0,7197	0,9797	0,6999	0,7289	0,0222	0,6421	0,2324	0,7616	0,7008	0,4315	0,3287	0,7094
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gesamt	0,5044	0,7398	0,2338	0,7833	0,2642	0,1224	0,5737	0,8615	0,1566	0,1375	0,6007	0,4929
		Thrombozytopenie	0,3598	0,7854	0,3167	0,7084	0,2157	0,2028	0,6652	0,9266	0,6025	0,2411	0,7334	0,6861
		Anämie	0,8796	0,5475	0,1879	0,5457	0,6014	0,3287	0,6838	0,7856	0,1044	0,1049	0,4488	0,3494
		Neutropenie	0,8499	0,0261	0,4575	0,5189	0,0564	0,0911	NA	NA	0,4171	0,5409	0,9222	0,5836
	Lymphopenie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,7345	NA	0,1509	NA	NA	0,1520	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	0,7015	0,8092	NA	NA	0,5402	0,7780	0,3676	NA	0,7871	0,3302	0,5548	0,7555
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	gesamt	0,1626	0,8174	0,5473	0,4363	0,7847	0,9827	0,7703	NA	0,6594	0,6322	0,7116	0,6499
		Übelkeit	0,8639	0,4251	0,9801	0,4945	0,6751	0,9611	0,4032	NA	0,9765	0,4970	0,1861	0,8087
		Erbrechen	0,0694	0,3573	0,0940	0,8334	0,4007	0,7071	0,1214	NA	NA	0,8715	0,9404	NA
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gesamt	0,3247	0,6635	0,7073	0,7812	0,3551	0,8298	0,7865	NA	0,9279	0,8669	0,6502	0,6694
		Appetit vermindert	0,3154	0,0333	0,6180	0,3643	0,4357	0,2182	0,0439	NA	0,6617	0,2530	0,2441	0,2840
		Hypokalzaemie	0,6943	0,3871	0,8882	0,1692	0,3821	0,4330	0,3553	NA	0,2952	NA	0,1625	0,1076
		Hyponatriämie	NA	0,3765	NA	NA	0,4237	0,3595	0,3296	NA	0,6746	0,5063	0,7973	0,6847

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt		Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Zyto genetische Veränderungen	Bortezomib-Vortherapie	
	Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	0,7248	0,2863	0,5986	0,3104	0,9212	0,5903	0,5180	0,5942	0,3945	0,7978	0,5391	0,4529
		Schwindelgefühl	0,6558	0,0814	NA	0,1355	0,1773	0,9814	0,7294	NA	0,8313	0,8354	0,3484	0,8576
		Paraesthesie	0,6329	NA	0,1772	0,1339	NA	0,2728	0,3083	NA	NA	0,3065	0,8725	NA
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx	0,7928	0,5788	NA	0,3575	0,5972	0,9812	0,1921	NA	NA	0,7584	0,4226	NA
		Epistaxis	0,7087	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Untersuchungen	gesamt	0,0743	0,2777	0,8579	0,8695	0,3305	0,0529	0,8211	NA	0,5309	0,7363	0,3945	0,8756
		Gewicht erniedrigt	0,0111	0,5751	0,8950	0,6554	0,9800	0,9891	0,8514	NA	0,8733	0,7208	0,8655	0,1707
	Augenerkrankungen	gesamt	0,3923	0,1168	0,8325	0,9281	0,1080	0,9174	0,5457	NA	0,5187	0,5325	0,3925	0,5015
		Katarakt	0,6077	0,5389	NA	0,3952	0,6970	0,6992	0,9488	NA	0,0297	0,4114	0,9491	0,0889
		Sehverschlechterung	0,9639	0,4313	NA	NA	0,9909	0,4822	0,9723	NA	NA	0,1426	0,3976	0,7145
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	gesamt	0,5513	0,6648	NA	0,4024	0,6409	0,6239	0,3809	0,3373	0,9428	0,7354	0,2707	0,9891
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	gesamt	0,5515	0,4173	0,7664	0,6296	0,7799	0,697	0,3114	NA	0,4739	0,1164	0,379	0,6789
	Herzerkrankungen	gesamt	0,6096	0,1355	0,6681	0,1722	0,9335	0,6767	0,8847	NA	0,0586	0,6479	0,8325	0,1807
		Tachykardie	0,5967	0,9208	NA	NA	0,3463	0,3444	0,9552	NA	NA	0,2531	NA	NA
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gesamt	0,1883	0,1635	NA	NA	0,5895	0,4726	NA	NA	0,6664	0,3934	0,6987	0,6192

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt			Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Zyto genetische Veränderungen	Bortezomib-Vortherapie
schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gesamt	0,5331	0,691	0,5795	0,3300	0,8538	0,2121	0,4147	NA	0,6020	0,0845	0,6498	0,6286
		Thrombozytopenie	0,8226	0,5352	0,0802	0,1232	0,6876	0,4105	0,4420	NA	0,9743	0,2753	0,3914	0,7228
		Neutropenie	0,7109	NA	0,2951	0,3476	0,2283	0,2433	NA	NA	0,6885	0,7931	0,2473	0,9782
		Anämie	0,8637	0,5432	0,704	0,8546	0,6683	0,1594	0,8447	NA	0,3696	0,0494	0,4019	0,3636
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gesamt	0,0075	0,0740	0,3139	0,0176	0,5629	0,6355	0,1032	NA	0,9751	0,2612	0,1319	0,8873
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gesamt	0,5856	0,4692	NA	0,5070	0,2215	0,4465	0,0477	NA	0,8599	0,3386	0,5916	0,7767
		Ermüdung	NA	NA	NA	NA	NA	0,5514	0,2420	NA	0,6582	0,9748	0,7073	0,8838
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gesamt	0,6676	0,1364	0,2473	0,5081	0,2275	0,4855	0,4832	NA	0,5499	0,2025	0,3376	0,3933
		Hypophosphatämie	0,6485	0,6164	NA	NA	0,9848	0,8084	0,6352	NA	NA	NA	0,6838	NA
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gesamt	0,4642	NA	0,2738	0,0179	0,9147	0,9316	0,3624	NA	0,0483	0,7787	0,3417	0,0367
	Augenerkrankungen	gesamt	0,7006	0,2898	NA	NA	NA	0,5413	0,4068	NA	0,2082	0,7758	0,7458	0,3854
		Katarakt	0,6272	0,3849	NA	NA	NA	0,4756	0,1754	NA	0,2744	0,6539	0,8530	0,5111
	SUE nach SOC und PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gesamt	0,3356	NA	NA	NA	0,3083	0,1168	0,4626	NA	0,0883	0,7115	NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		gesamt	0,7122	0,1582	0,1232	0,204	0,4747	0,3669	0,6615	NA	0,7537	0,6833	0,7120	0,7241
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		gesamt	0,8253	NA	NA	NA	NA	0,9966	0,9722	NA	0,1066	0,5453	NA	0,3584

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht	Altersgruppe	R-ISS-Stadium	ISS-Stadium	Region (SAP)	Region (Versorgungskontext)	Abstammung	Ethnie	PI-Vortherapie	Anzahl Myelom-Vortherapien	Zytopogenetische Veränderungen	Bortezomib-Vortherapie
<p>Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022</p> <p>AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS: International Staging System; NA: Nicht Auswertbar; PI: Proteasominhibitor; PN: Periphere Neuropathie; PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes UE; Svd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p>												

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm statistisch signifikant ist, werden nachfolgend dargestellt. Dabei handelt es sich um:

OS:

- Altersgruppe
- Region (Versorgungskontext)
- Abstammung

PFS:

- Region (Versorgungskontext)
- Abstammung
- PI-Vortherapie
- Bortezomib-Vortherapie

TTNT:

- Abstammung
- PI-Vortherapie

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie:

- Altersgruppe
- Region (Versorgungskontext)
- Anzahl Myelom-Vortherapie

EORTC-QLQ-30 (Symptomskalen und -items)

- Symptomskala Fatigue
 - Region (Versorgungskontext)
- Symptomskala Übelkeit/Erbrechen
 - Altersgruppe
- Symptomskala Schmerz:
 - R-ISS-Stadium

- ISS-Stadium
- Region (SAP)
- Region (Versorgungskontext)
- Symptomitem Appetitverlust
 - Geschlecht
 - Altersgruppe
 - Region (SAP)
 - Region (Versorgungskontext)
 - PI-Vortherapie
- Symptomitem Diarrhö
 - Altersgruppe
 - Anzahl Myelom-Vortherapien
- Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten
 - R-ISS-Stadium

EORTC-QLQ-30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)

- Funktionsskala Physis
 - Geschlecht
- Funktionsskala Emotionen
 - Altersgruppe
 - Chromosomenveränderungen

UE

- UE unabhängig vom Schweregrad
 - Region (Versorgungskontext)
- SUE

- Anzahl Myelom-Vortherapien

AESI

- AESI unabhängig vom Schweregrad
 - Appetit vermindert
 - Altersgruppe
 - Abstammung
 - Gewicht erniedrigt
 - Geschlecht
 - Pneumonie
 - ISS-Stadium
 - Getrübte Sicht
 - Altersgruppe
 - Anzahl Myelom-Vortherapien
 - Hepatobiliäre Störungen
 - ISS-Stadium
- schwere AESI
 - Pneumonie
 - Geschlecht
 - ISS-Stadium

UE nach SOC und PT

- UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Asthenie
 - Region (SAP)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie

- Altersgruppe
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Appetit vermindert
 - Altersgruppe
 - Abstammung
- SOC Untersuchungen PT Gewicht erniedrigt
 - Geschlecht
- SOC Augenerkrankungen PT Katarakt
 - PI-Vortherapie
- Schwere UE nach SOC und PT
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie
 - Anzahl Myelom-Vortherapien
 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - Geschlecht
 - ISS-Stadium
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - Abstammung
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - ISS-Stadium
 - PI-Vortherapie
 - Bortezomib-Vortherapie.

Im Anhang 4-G werden alle Subgruppenanalysen vollständig dargestellt, d. h. sowohl solche mit signifikantem Interaktionsterm, die bereits in diesem Abschnitt beschrieben sind, als auch solche, für die der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist. Die Darstellung erfolgt als modifizierte Ausgabe der Statistiksoftware.

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse OS

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum OS mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse OS Ereignis: Tod jeglicher Ursache		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0019	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	86	75
	Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (39,5)	19 (25,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	52 (60,5)	56 (74,7)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	31,74 [24,61; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,85 [1,02; 3,37]; 0,0417	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	109	132
	Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (31,2)	61 (46,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	75 (68,8)	71 (53,8)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	36,67 [31,41; NA]	27,83 [21,39; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,57 [0,37; 0,89]; 0,0113	
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0094	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	117	138

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenanalyse OS Ereignis: Tod jeglicher Ursache		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
	Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (33,3)	60 (43,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	78 (66,7)	78 (56,5)
	Zensierungsgrund: Database Cut, n (%)	49 (41,9)	46 (33,3)
	Zensierungsgrund: Studienabbruch, n (%)	25 (21,4)	27 (19,6)
	Zensierungsgrund: Lost-To-Follow-Up, n (%)	4 (3,4)	5 (3,6)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	36,67 [31,41; NA]	29,01 [22,41; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,64 [0,42; 0,97]; 0,0330	
RoW	Patienten in der Subgruppe, N	78	69
	Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (37,2)	20 (29,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	49 (62,8)	49 (71,0)
	Zensierungsgrund: Database Cut, n (%)	24 (30,8)	32 (46,4)
	Zensierungsgrund: Studienabbruch, n (%)	17 (21,8)	15 (21,7)
	Zensierungsgrund: Lost-To-Follow-Up, n (%)	8 (10,3)	2 (2,9)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	32,16 [24,97; NA]	NA [NA; NA]
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,67 [0,92; 3,02]; 0,0880		
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0040	
Nicht-europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	34	42
	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (41,2)	8 (19 %)
	Zensierte Patienten, n (%)	20 (58,8)	34 (81 %)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	24,61 [15,77; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,26 [1,22; 8,66]; 0,0136	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	161	165
	Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (33,5)	72 (43,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	107 (66,5)	93 (56,4)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	36,67 [31,41; NA]	28,62 [23,36; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,7 [0,49; 1,01]; 0,0572	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten im Studienarm; n: Anzahl Ereignisse; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RoW: Rest of World (Rest der Welt); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum OS (ergänzende Analyse) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse OS		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0027	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	86	75
	Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (44,2)	21 (28,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	48 (55,8)	54 (72,0)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	34,17 [24,61; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,85 [1,05; 3,27]; 0,0313	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	109	132
	Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (33,0)	62 (47,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	73 (67,0)	70 (53,0)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	NA [32,16; NA]	26,58 [21,39; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,63 [0,41; 0,95]; 0,0281	
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0101	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	117	138
	Patienten mit Ereignis, n (%)	42 (35,9)	61 (44,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	75 (64,1)	77 (55,8)
	Zensierungsgrund: Database Cut, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zensierungsgrund: Studienabbruch, n (%)	70 (59,8)	71 (51,5)
	Zensierungsgrund: Lost-To-Follow-Up, n (%)	5 (4,3)	6 (4,4)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	41,17 [31,74; NA]	29,11 [23,36; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,69 [0,46; 1,03]; 0,0680	
Rest der Welt	Patienten in der Subgruppe, N	78	69
	Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (41,0)	22 (31,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	46 (59,0)	47 (68,1)
	Zensierungsgrund: Database Cut, n (%)	1 (1,3)	1 (1,5)
	Zensierungsgrund: Studienabbruch, n (%)	37 (47,4)	44 (63,8)
	Zensierungsgrund: Lost-To-Follow-Up, n (%)	8 (10,3)	2 (2,9)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	32,16 [24,97; NA]	NA [27,96; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,72 [0,97; 3,03]; 0,0592	
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0063	
	Patienten in der Subgruppe, N	34	42

Subgruppenanalyse OS		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Nicht-europäisch	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (41,2)	8 (19,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	20 (58,8)	34 (81,0)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	24,61 [15,77; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,26 [1,22; 8,66]; 0,0136	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	161	165
	Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (37,3)	75 (45,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	101 (62,7)	90 (54,6)
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	36,67 [31,74; NA]	28,62 [23,36; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,77 [0,54; 1,08]; 0,1316	

Ergänzende OS-Analyse (Datenschnitt nach Anfrage aus dem 3rd RSI der EMA): 22.03.2022
 EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten im Studienarm; n: Anzahl Ereignisse; NA: Nicht Auswertbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RoW: Rest of World (Rest der Welt); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Für die Subgruppen Regionen nach Versorgungskontext ergab sich ein signifikanter Interaktions-p-Wert. Bei Patienten aus der Region EU/GB/NA, die dem deutschen Versorgungskontext bestmöglich entspricht, ergab sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor. Das mediane OS war mit 36,67 Monaten im SVd-Studienarm länger als im Vd-Studienarm mit 29,01 Monaten. Es ergab sich ein um 36 % signifikant reduziertes Sterberisiko im SVd-Studienarm (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]; p = 0,0330). Für Patienten der Region RoW bestand kein signifikanter Unterschied. Der Effekt von Selinexor auf das OS bei Patienten aus der Region EU/GB/NA in der ergänzenden OS-Analyse mit dem Datenschnitt vom 22.03.2022 lag in der gleichen Größenordnung, ist jedoch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,46; 1,03]; p = 0,0680). Um dieses Ergebnis näher zu untersuchen, wurden weitere Analysen mit einem RPSFT-Modell zur Adjustierung des Crossovers, wie im SAP zur Studie BOSTON präspezifiziert [74], durchgeführt. Diese Analysen zeigten für beide untersuchten Datenschnitte Vorteile im OS durch die Behandlung mit SVd bei Patienten aus der Region EU/GB/NA (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021: Ψ [95 %-KI]: -0,51 [-0,94; -0,04]; p = 0,0264; ergänzender Datenschnitt 22.03.2022: Ψ [95 %-KI]: -0,56 [-0,99; 0,07]; p = 0,0371). Werden die Patienten aus der Region EU/GB/NA betrachtet, bei denen die Selinexor-Dosis reduziert wurde, zeigen sich noch deutlichere signifikante Vorteile im OS zugunsten des SVd-Studienarms (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021: HR [95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,82]; p = 0,0059; ergänzender OS-Datenschnitt 22.03.2022: HR [95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,82]; p = 0,0058).

Die Ergebnisse des von der EMA angeforderten OS-Datenschnitts werden hier ausschließlich ergänzend dargestellt, da eine erhebliche Verzerrung auf Grund der Beendigung der Studie durch den Sponsor Karyopharm nicht ausgeschlossen werden kann.

Bereits ab Februar 2021 wurden Studienzentren geschlossen. Patienten, die ggf. weiterhin von Selinexor hätten profitieren können, brachen die Studie folglich ab. Diese Studienabbrüche führen vermutlich zu einer Unausgewogenheit der Zensierungsgründe im ergänzenden OS-Datenschnitt: Im Vergleich zum finalen Wirksamkeits-Datenschnitt sind die Zensierungsgründe in der OS-Analyse in der Subgruppe Region EU/GB/NA zwischen den Studienarmen erheblich unausgeglichen. Waren im finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 die Zensierungen aufgrund von Studienabbrüchen mit 21,4 % im SVd-Arm und 19,6 % im Vd-Arm ähnlich häufig, so sind sie im ergänzenden OS-Datenschnitt mit 59,8 % (SVd) und 51,5 % (Vd) unterschiedlich. Aus dieser Unausgewogenheit resultierende Effekte auf die Aussagekraft der OS-Analyse sind nicht auszuschließen und in der Folge ist die ergänzende OS-Analyse nicht mit einer ausreichenden Sicherheit interpretierbar. Aus den Ergebnissen der OS-Subgruppenanalysen ist somit insgesamt für alle Patienten im deutschen Versorgungskontext ein Vorteil im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Selinexor zu erwarten.

Für die Analyse der Subgruppe Altersgruppe ergab sich ebenfalls ein signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0019 ($< 0,05$). Im SVd-Studienarm bestand für Patienten unter 65 ein um 85 % signifikant höheres Risiko zu Versterben (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt: HR [95 %-KI]: 1,85 [1,02; 3,37]; $p = 0,0417$; ergänzender Datenschnitt 22.03.2022: HR [95 %-KI]: 1,85 [1,05; 3,27]; $p = 0,0313$). In der Altersgruppe ab 65 Jahren ergibt sich ein um 43 % signifikant reduziertes Sterberisiko im SVd-Studienarm für den finalen Wirksamkeits-Datenschnitt: (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,89]; $p = 0,0113$; für den ergänzenden Datenschnitt 22.03.2022 ein 37 % signifikant reduziertes Sterberisiko: HR [95 %-KI]: 0,63 [0,41; 0,95]; $p = 0,0281$). Die höhere Mortalitätsrate jüngerer Patienten im SVd-Studienarm ist nicht medizinisch begründbar. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich dabei um einen Confounding-Effekt durch die Region und ist durch Dysbalancen in der regionalen Altersverteilung zu erklären. Der Anteil von jüngeren Patienten < 65 Jahre ist in der Subgruppe zur Region EU/GB/NA im Gegensatz zur Subgruppe RoW viel geringer (EU/GB/NA: 31,76 %; RoW: 54,42 %). Das heißt, dass die jüngeren Patienten < 65 Jahre tendenziell eher in einem Versorgungskontext behandelt wurden, der nicht zwangsläufig mit dem Deutschen vergleichbar ist. Wie der signifikante Interaktions-p-Wert und der signifikante Vorteil im OS für SVd in der Region EU/GB/NA zeigen, spielt der Versorgungskontext aber eine entscheidende Rolle bei der Therapie mit Selinexor. Exemplarisch zeigt sich das auch an den 4 Todesfällen durch UE im SVd-Studienarm, die innerhalb kurzer Zeit in Indien auftraten (siehe Seite 141 im Studienbericht der BOSTON [57]). 3 der 4 Patienten waren unter 65 Jahre alt. Aufgrund der auffällig erhöhten Todesfälle in Indien wurden daraufhin auch die Studienzentren vom Sponsor nachgeschult. Da danach keine weiteren Todesfälle durch UE auftraten, ist eine Verzerrung zu Ungunsten von Selinexor im OS insbesondere hinsichtlich der regionalen Altersverteilung wahrscheinlich. Dies zeigte sich auch in einer zusätzlichen Analyse in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre, bei der indische Patienten ausgeschlossen wurden. In dieser Analyse besteht kein signifikanter Unterschied (finaler Wirksamkeits-Datenschnitt: HR [95 %-KI]: 1,64 [0,86; 3,14]; $p = 0,1310$; ergänzender Datenschnitt 22.03.2022: HR [95 %-KI]: 1,68 [0,92; 3,09]; $p = 0,0910$). Von einem direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Wirksamkeit von Selinexor kann daher nicht ausgegangen werden.

Für Patienten nicht-europäischer Abstammung ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten europäischer Abstammung besteht kein signifikanter Unterschied. Entsprechend den vorgenannten Ausführungen wird davon ausgegangen, dass nicht die Abstammung entscheidend ist, sondern die Behandlung im entsprechenden Versorgungskontext.

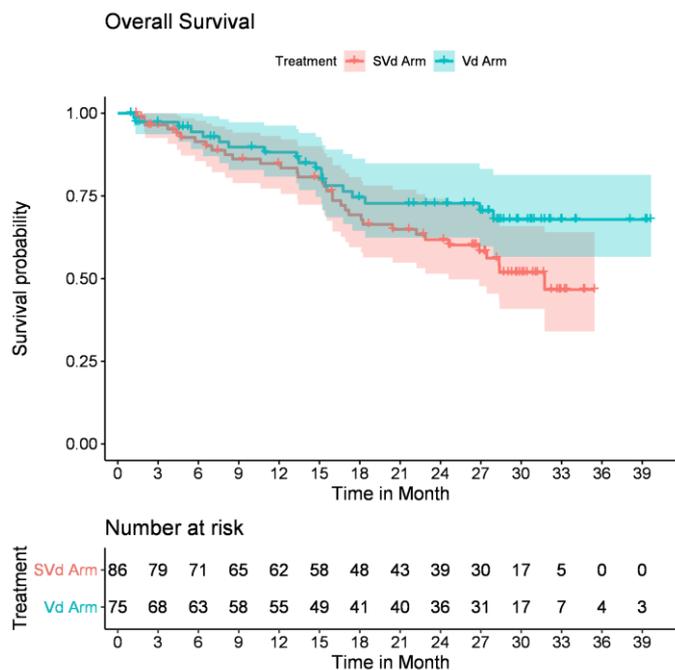


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

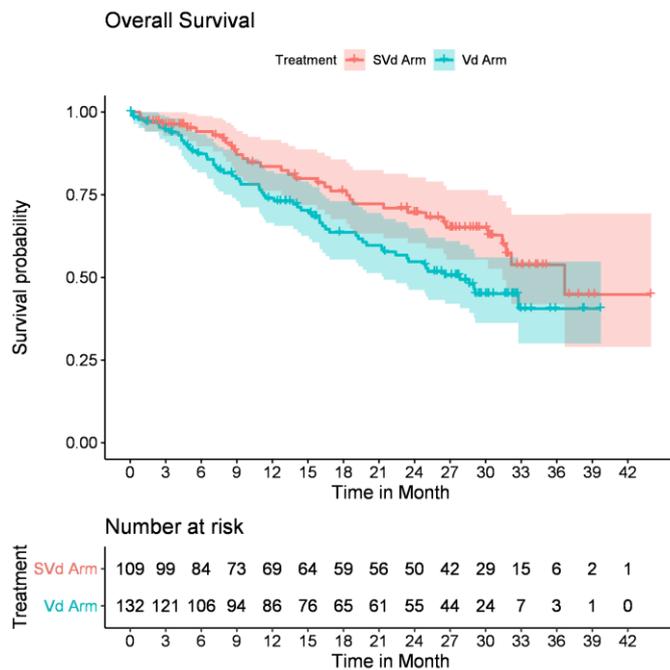


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

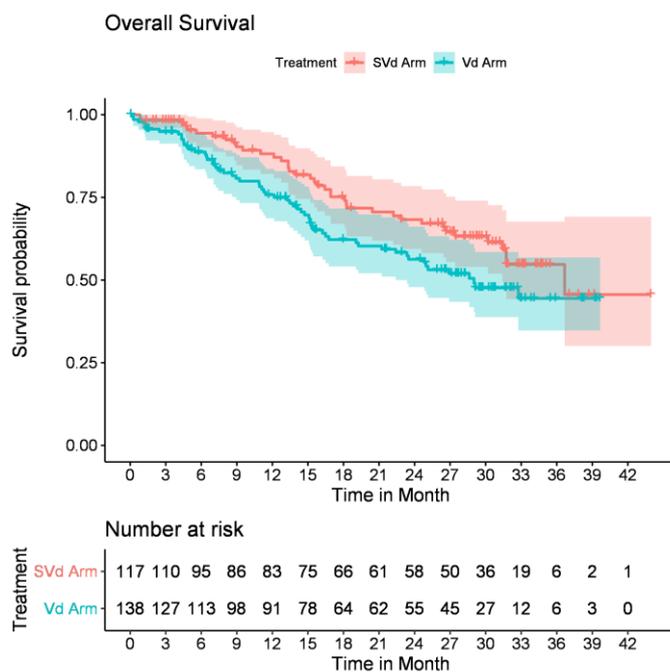


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

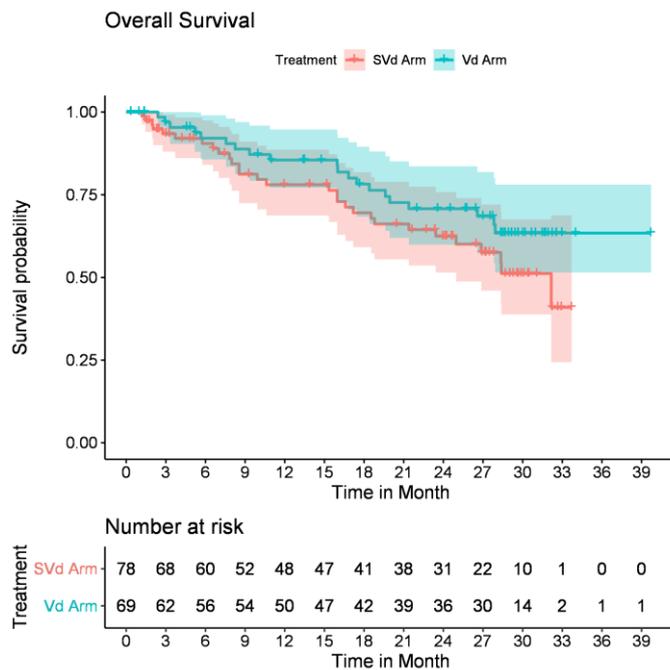


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

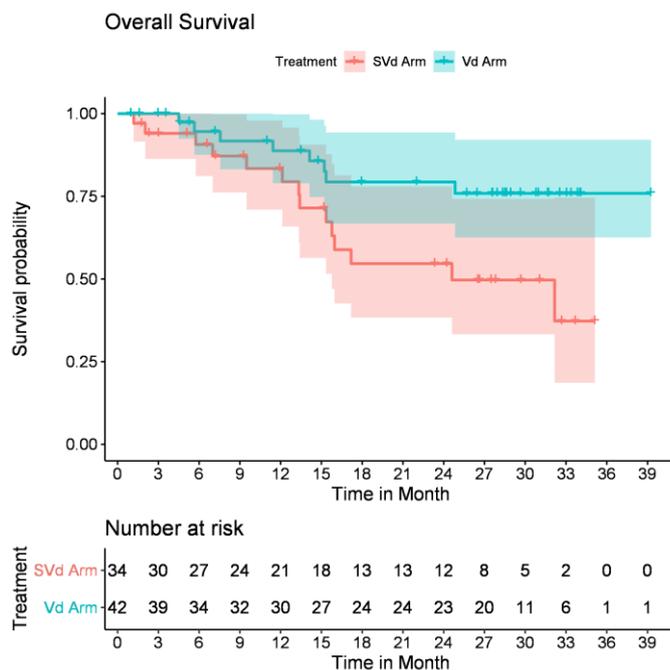


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

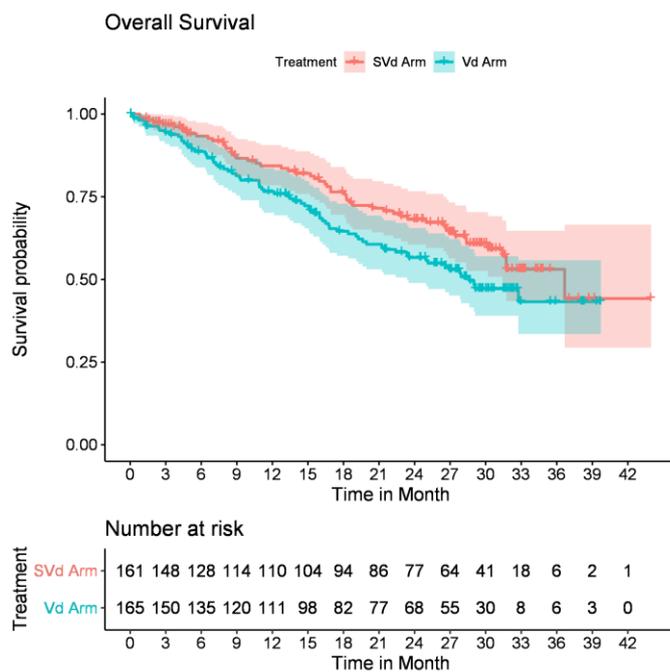


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven zum OS: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

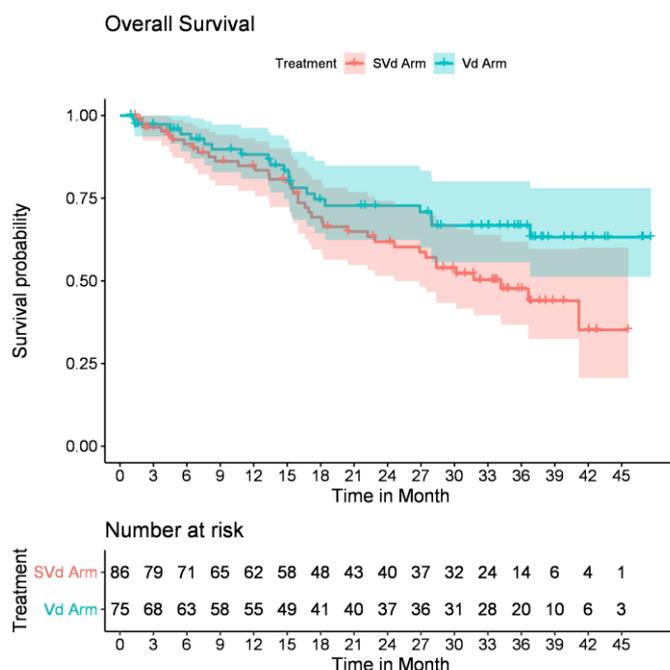


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

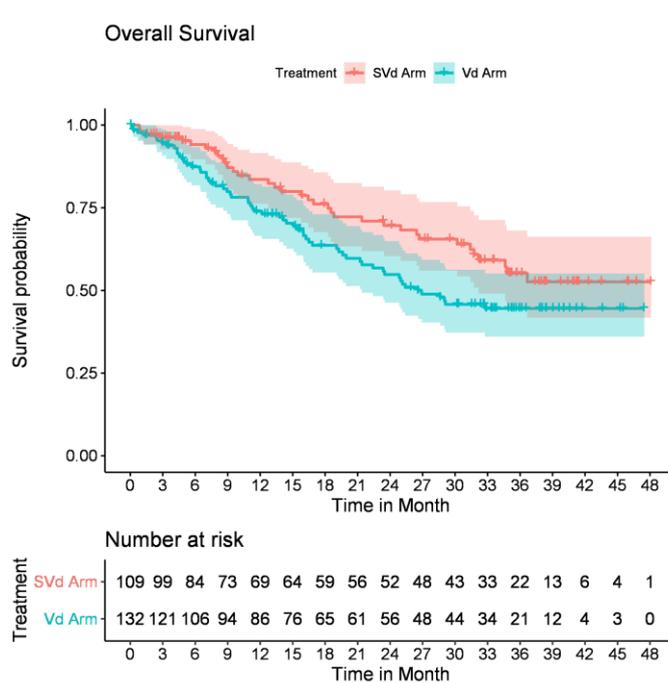


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022:

Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

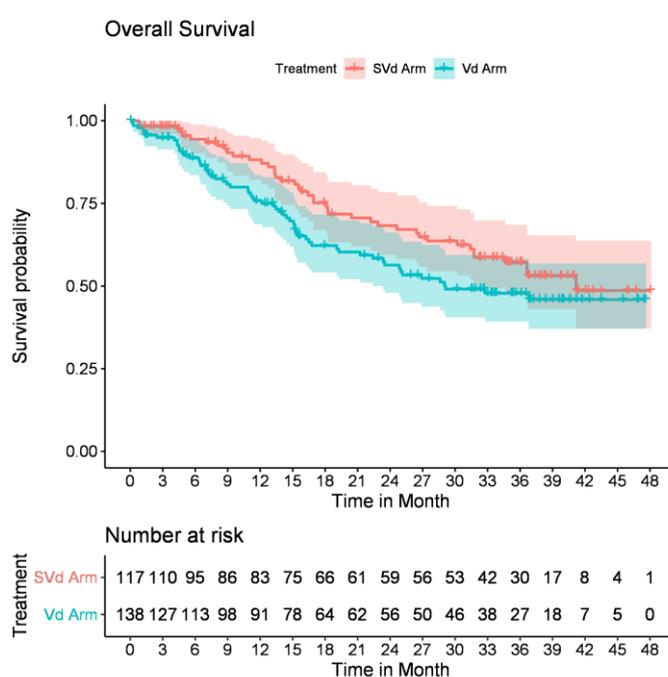


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022:

Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

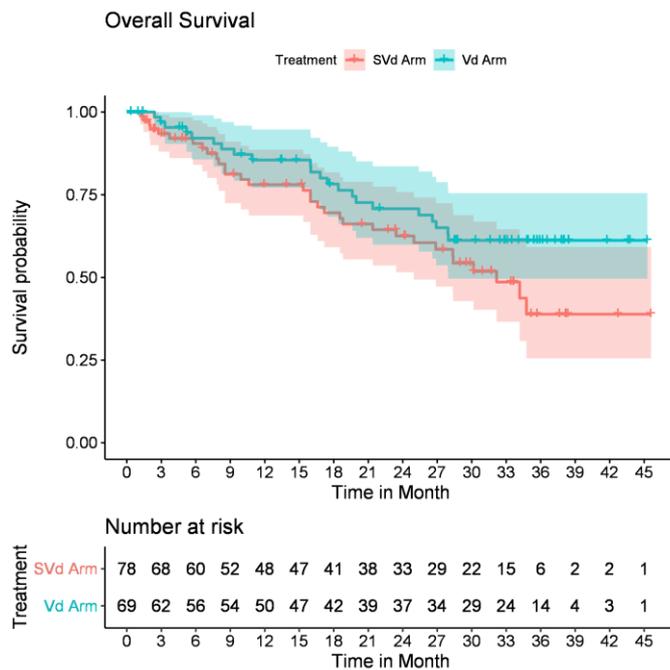


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022:
 Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

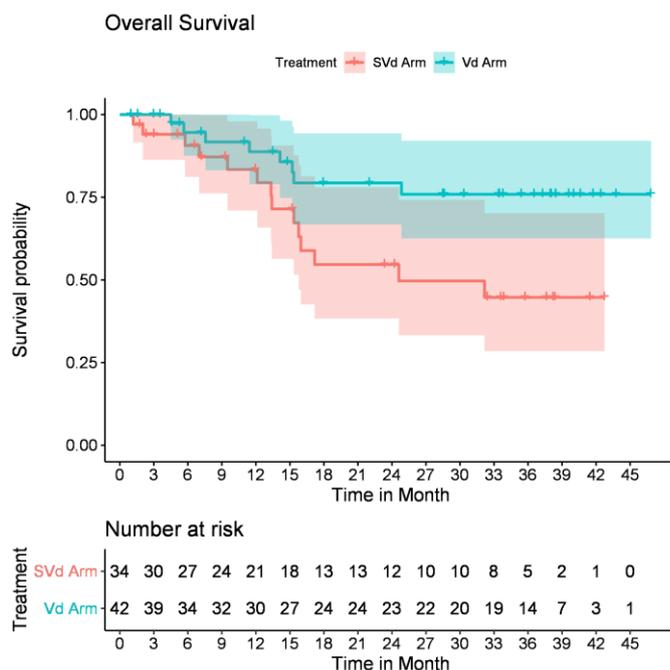


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022:
 Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

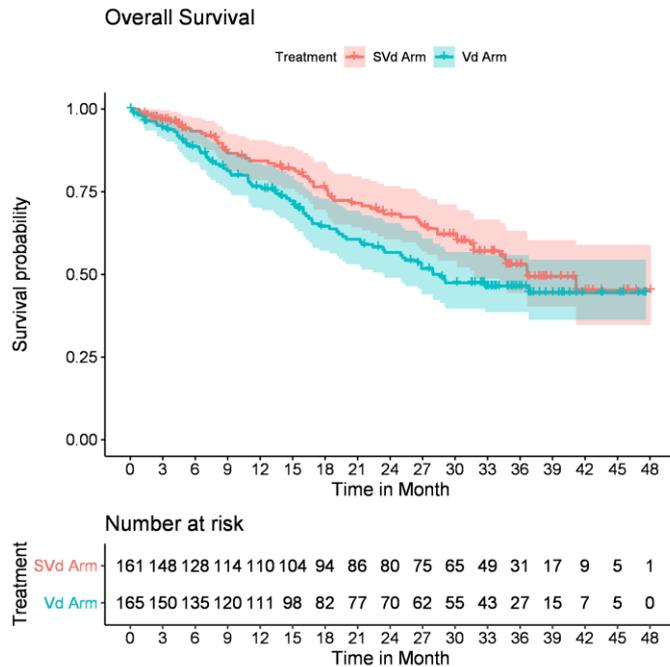


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven zum OS – ergänzende Analyse 22.03.2022:

Subgruppenanalyse Abstammung europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse PFS

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum PFS mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT BOSTON mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse PFS Ereignis: PD oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0124	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, M	117	138
	Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (41,0)	92 (66,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	69 (59,0)	46 (33,3)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	15,47 [12,91; 29,11]	8,61 [6,83; 10,71]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,54 [0,38; 0,77]; 0,0007	
RoW	Patienten in der Subgruppe, M	78	69
	Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (56,4)	45 (65,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	34 (43,6)	24 (34,8)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	11,73 [6,97; 23,43]	9,69 [8,44; 16,49]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,12 [0,72; 1,74]; 0,6219	

	Subgruppenanalyse PFS Ereignis: PD oder Tod	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0052	
Nicht-europäisch	Patienten in der Subgruppe, M	34	42
	Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (55,9)	23 (54,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	15 (44,1)	19 (45,2)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	10,28 [5,75; NA]	10,78 [8,44; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,85 [0,91; 3,78]; 0,0858	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, M	161	165
	Patienten mit Ereignis, n (%)	73 (45,3)	114 (69,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	88 (54,7)	51 (30,9)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	15,21 [12,22; 26,74]	8,54 [6,97; 10,71]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,61 [0,45; 0,83]; 0,0015	
PI-Vortherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0109	
Nein	Patienten in der Subgruppe, M	48	47
	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (20,8)	27 (57,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	38 (79,2)	20 (42,6)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	29,47 [27,50; NA]	9,69 [8,44; 23,69]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,29 [0,14; 0,62]; 0,0007	
Ja	Patienten in der Subgruppe, M	147	160
	Patienten mit Ereignis, n (%)	82 (55,8)	110 (68,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	65 (44,2)	50 (31,3)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	11,73 [7,62; 13,93]	9,43 [7,06; 10,71]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,83 [0,62; 1,11]; 0,1985	
Bortezomib-Vortherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0137	
Nein	Patienten in der Subgruppe, M	61	62
	Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (24,6)	34 (54,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	46 (75,4)	28 (45,2)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	29,47 [24,77; NA]	9,69 [8,44; 17,51]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,35 [0,18; 0,68]; 0,0014	
Ja	Patienten in der Subgruppe, M	134	145
	Patienten mit Ereignis, n (%)	77 (57,5)	103 (71)
	Zensierte Patienten, n (%)	57 (42,5)	42 (29)
	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]	10,18 [7,39; 13,14]	8,87 [6,97; 10,68]

Subgruppenanalyse PFS Ereignis: PD oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
HR [95 %-KI]; p-Wert		0,88 [0,65; 1,19]; 0,397	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Patienten in der Subgruppe; n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; RoW: Rest of World (Rest der Welt); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Für die Subgruppenanalysen für das PFS ergeben sich signifikante Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Region nach Versorgungskontext, Abstammung, PI-Vortherapie und Bortezomib-Vortherapie. Patienten aus der Region EU/GB/NA haben einen signifikanten Vorteil durch Selinexor, für Patienten aus der Region RoW zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Ebenso haben jeweils Patienten mit europäischer Abstammung, Patienten ohne PI-Vortherapie und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie einen signifikanten Vorteil durch Selinexor, für Patienten nicht-europäischer Abstammung, für Patienten mit PI-Vortherapie und Patienten mit Bortezomib-Vortherapie zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied.

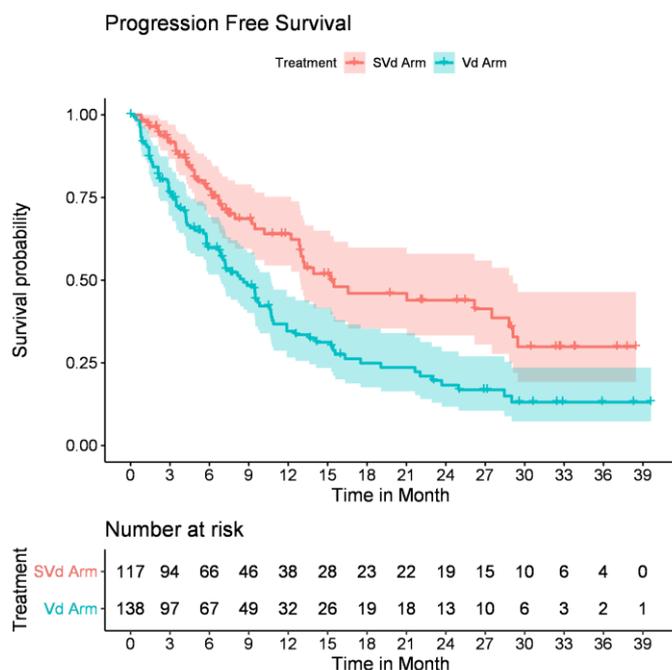


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

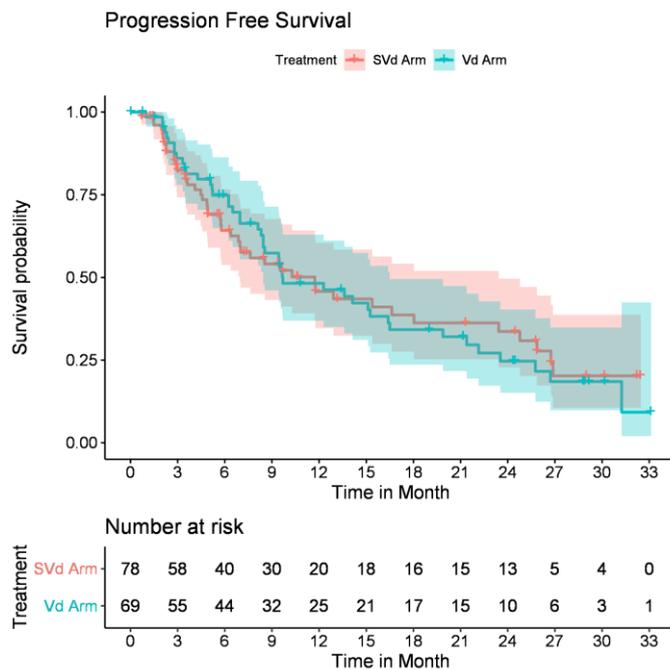


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

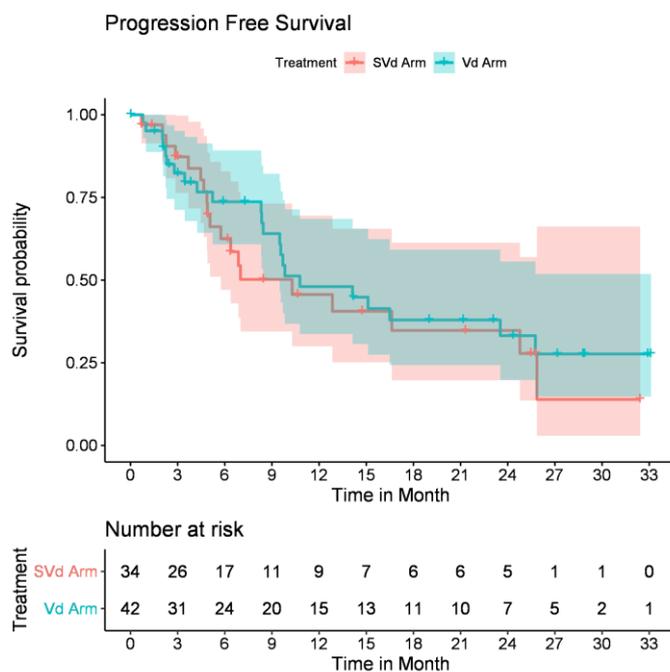


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

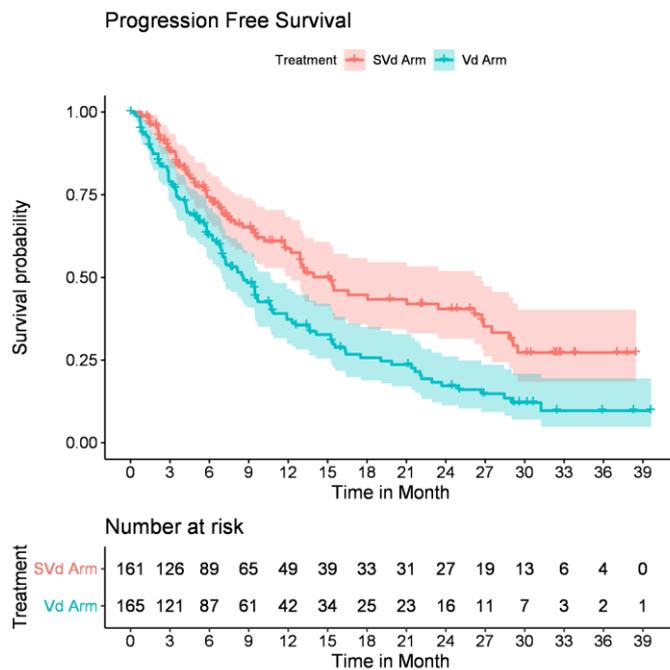


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

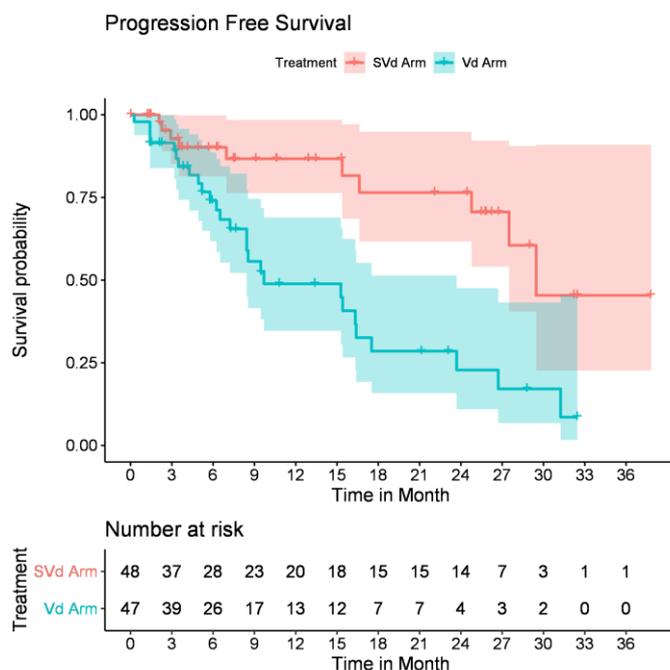


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse PI-Vortherapie Nein

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

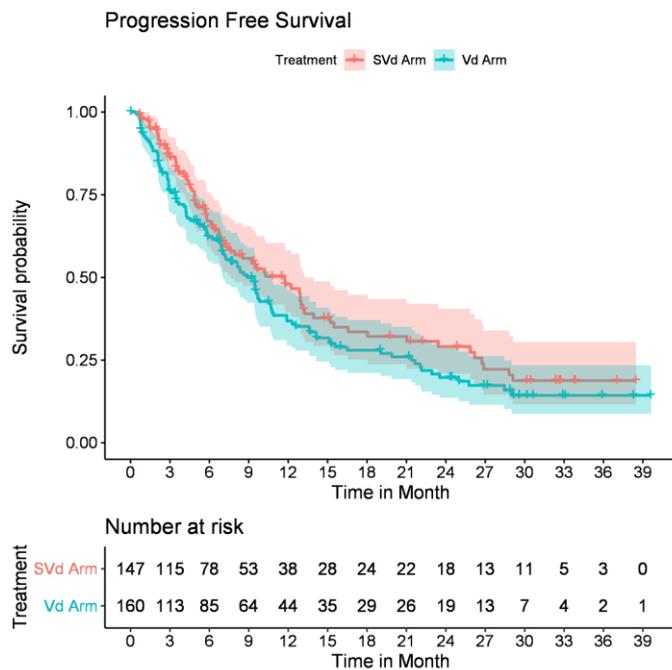


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse PI-Vorthherapie Ja
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

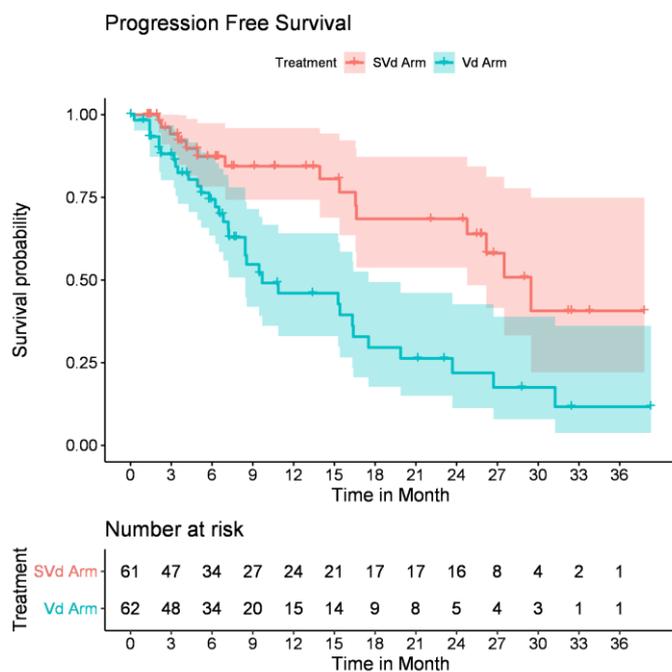


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Bortezomib-Vorthherapie Nein
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

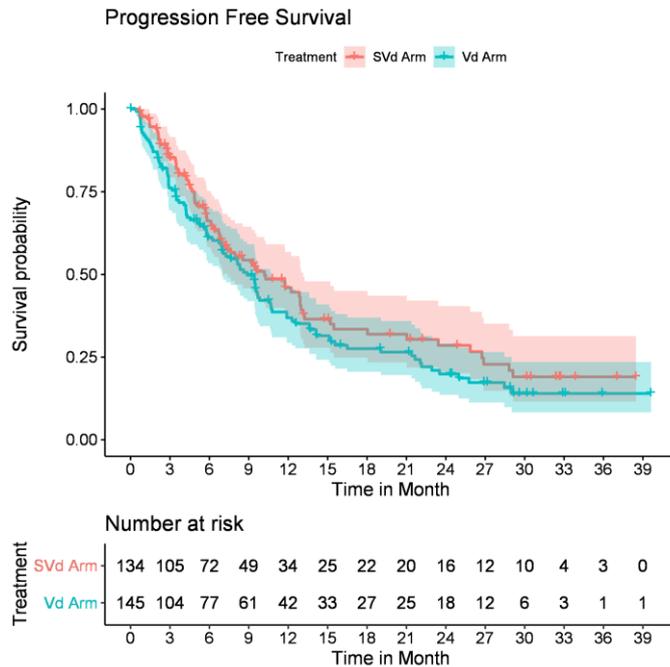


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS: Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie Ja

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse TTNT

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur TTNT mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse TTNT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Dosis einer neuen Myelom-Therapie oder Tod		N = 195	N = 207
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0030	
Nicht-Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	34	42
	Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (58,8)	25 (59,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	14 (41,2)	17 (40,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	15,34 [6,24; NA]	15,34 [10,97; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,87 [0,96; 3,62]; 0,0606	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	161	165
	Patienten mit Ereignis, n (%)	94 (58,4)	126 (76,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	67 (41,6)	39 (23,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	16,43 [13,93; 23,29]	10,38 [8,57; 13,14]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,63 [0,48; 0,83]; 0,001	

Subgruppenanalyse TTNT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Dosis einer neuen Myelom-Therapie oder Tod		N = 195	N = 207
PI-Vortherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0407	
Nein	Patienten in der Subgruppe, N	48	47
	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (35,4)	33 (70,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	31 (64,6)	14 (29,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	30,23 [26,68; NA]	12,88 [10,15; 24,67]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,42 [0,23; 0,76]; 0,0035	
Ja	Patienten in der Subgruppe, N	147	160
	Patienten mit Ereignis, n (%)	97 (66,0)	118 (73,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	50 (34,0)	42 (26,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	13,93 [9,92; 16,92]	10,81 [8,71; 13,14]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,83 [0,63; 1,09]; 0,1834	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Ereignisse; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus den Subgruppenanalysen für das TTNT ergeben sich signifikante Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Abstammung und PI-Vortherapie.

Für Patienten europäischer Abstammung zeigt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten nicht-europäischer Abstammung zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Für Patienten ohne PI-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten mit PI-Vortherapie kein signifikanter Unterschied.

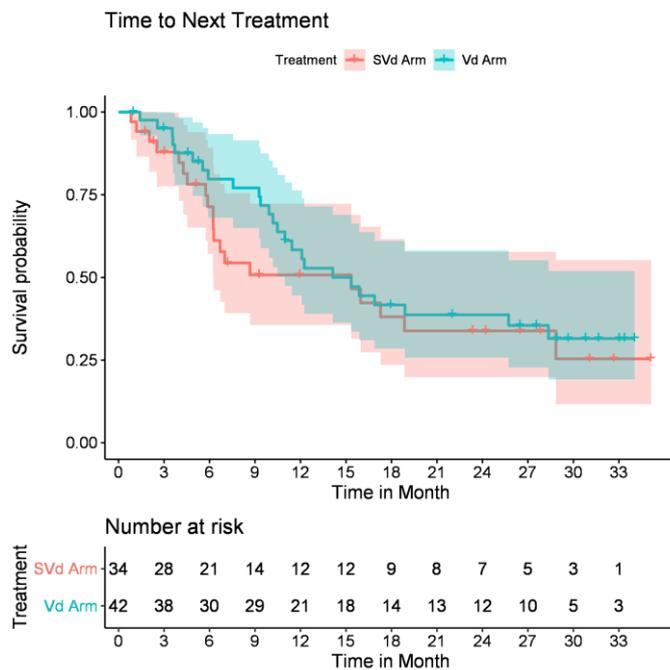


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

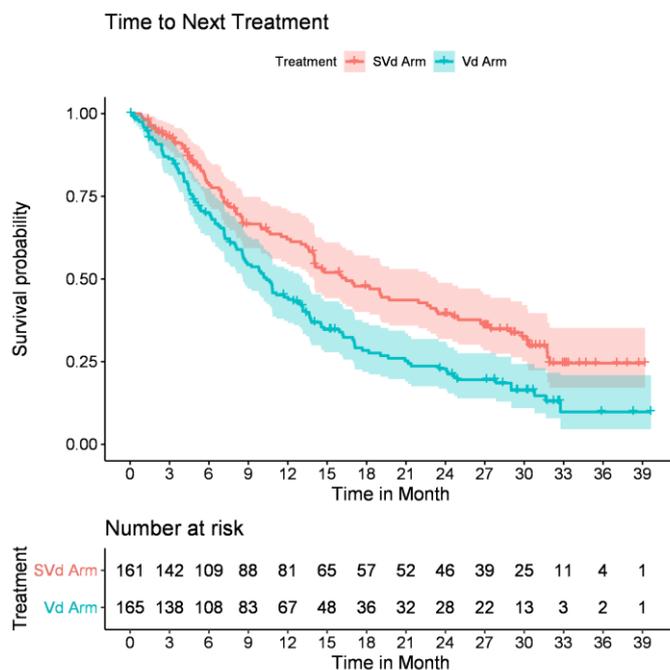


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse Abstammung europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

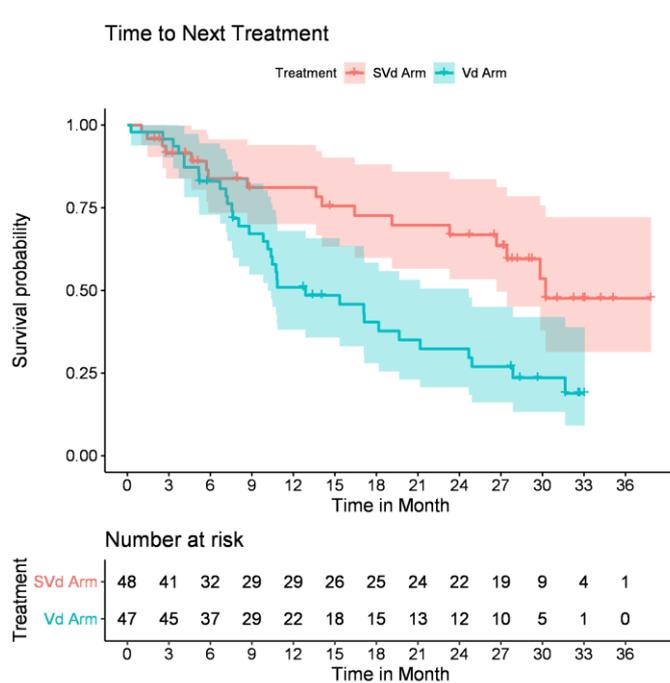


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse PI-Vorthherapie Nein
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

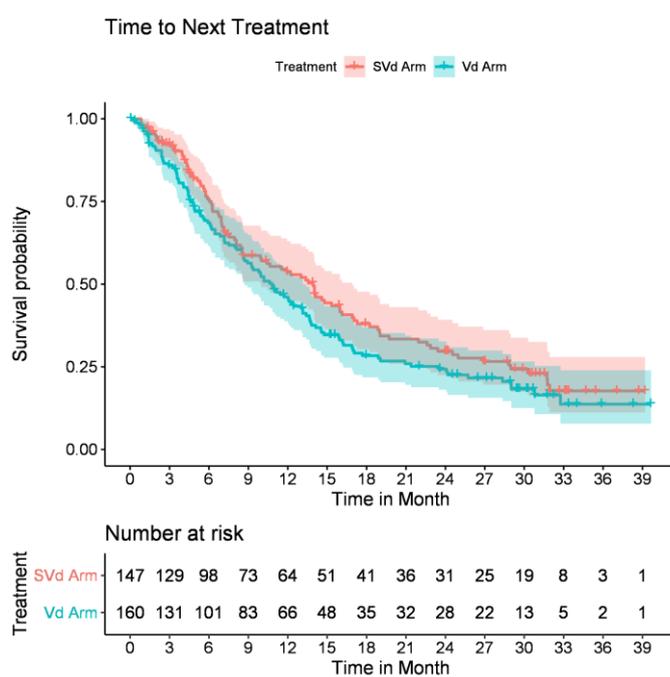


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven zu TTNT: Subgruppenanalyse PI-Vorthherapie Ja
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse EORTC-QLQ-CIPN20

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0027	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	83	74
	Patienten mit Ereignis, n (%)	61 (73,5)	40 (54,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	22 (26,5)	34 (46,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	2,6 [2,04; 4,3]	5,55 [3,48; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,49 [0,98; 2,26]; 0,0581	
≥65	Patienten in der Subgruppe, N	107	122
	Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (62,6)	87 (71,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	40 (37,4)	35 (28,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	3,71 [3,48; 5,78]	2,1 [1,41; 3,48]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,66 [0,48; 0,92]; 0,0135	
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0064	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	112	128
	Patienten mit Ereignis, n (%)	74 (66,1)	88 (68,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	38 (33,9)	40 (31,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	3,52 [3,48; 5,09]	2,27 [1,41; 3,48]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,73 [0,53; 1,00]; 0,0527	
RoW	Patienten in der Subgruppe, N	78	68
	Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (69,2)	39 (57,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	24 (30,8)	29 (42,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	3,48 [2,33; 4,67]	4,86 [2,89; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,56 [1,00; 2,42]; 0,0477	

EORTC-QLQ-CIPN20 Skala Autonomie Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Anzahl Myelom-Vortherapien	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0422	
> 1	Patienten in der Subgruppe, N	96	100
	Patienten mit Ereignis, n (%)	56 (58,3)	65 (65,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	40 (41,7)	35 (35,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	3,71 [3,48; 5,78]	2,27 [1,41; 4,21]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,72 [0,5; 1,03]; 0,0726	
1	Patienten in der Subgruppe, N	94	96
	Patienten mit Ereignis, n (%)	72 (76,6)	62 (64,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	22 (23,4)	34 (35,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	3,48 [2,33; 4,67]	3,48 [2,14; 5,55]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,21 [0,85; 1,71]; 0,2847	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PN: Periphere Neuropathie; QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); RoW: Rest of World (Rest der Welt); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus den Subgruppenanalysen für den Fragebogen EORTC-QLQ-CIPN20 ergeben sich signifikante Interaktions-p-Werte für die Skala Autonomie für die Subgruppen Altersgruppe, Region nach Versorgungskontext und Anzahl Myelom-Vortherapien.

Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Für Patienten aus der Region RoW ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten aus EU/GB/NA zeigt sich kein signifikanter Unterschied. In den Subgruppen nach Anzahl der Myelom-Vortherapien zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Skalen Sensorik und Motorik ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

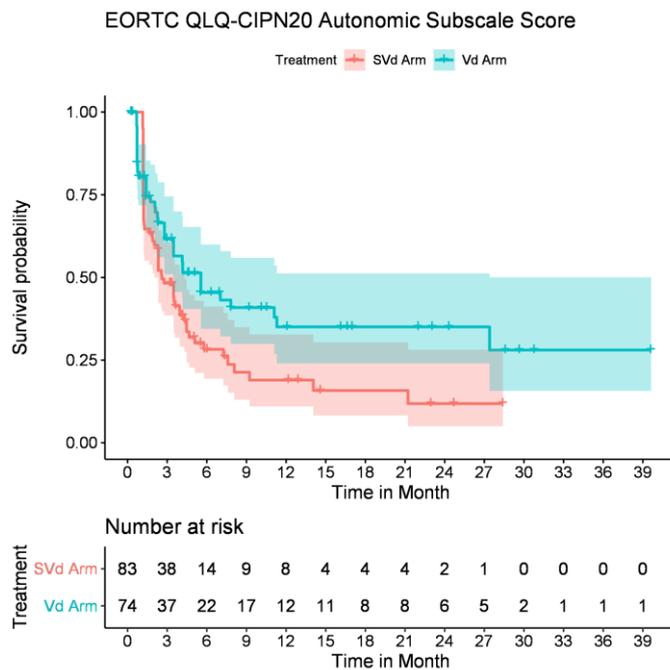


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

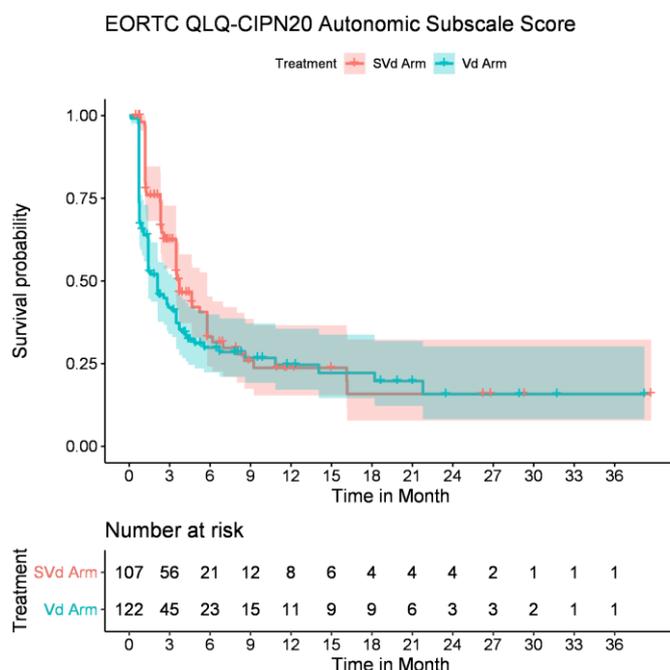


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

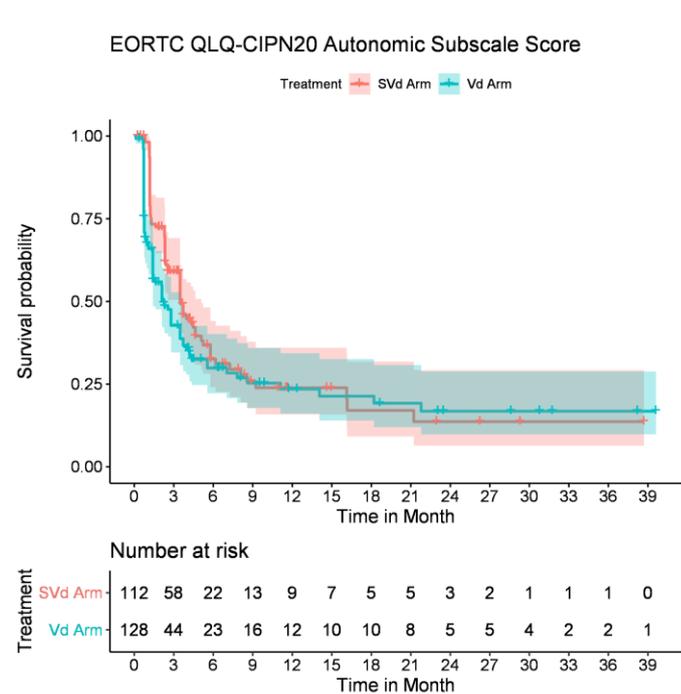


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

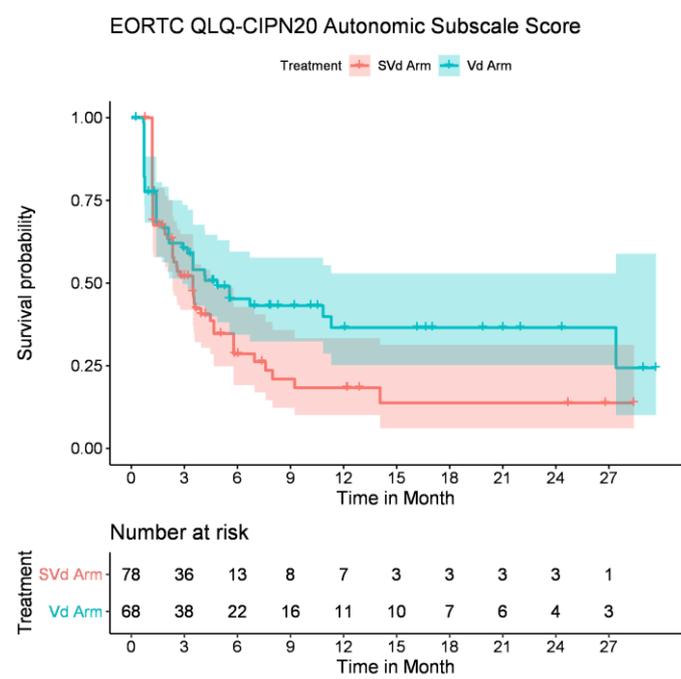


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

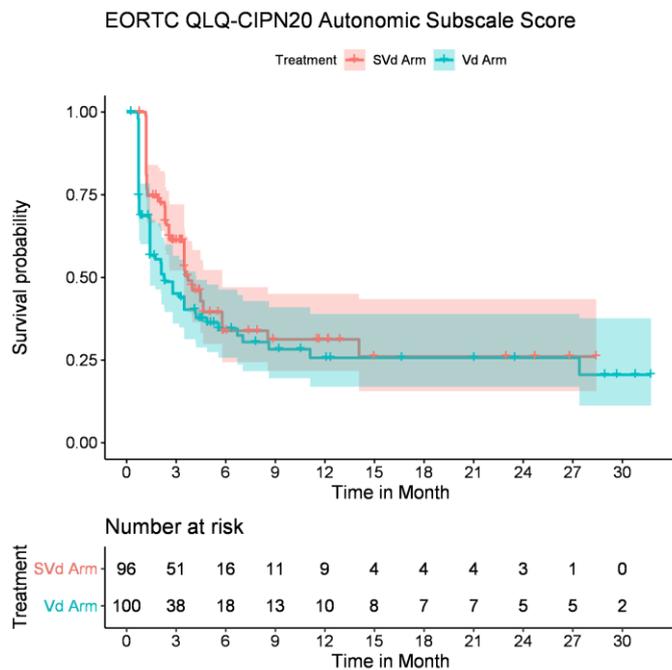


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

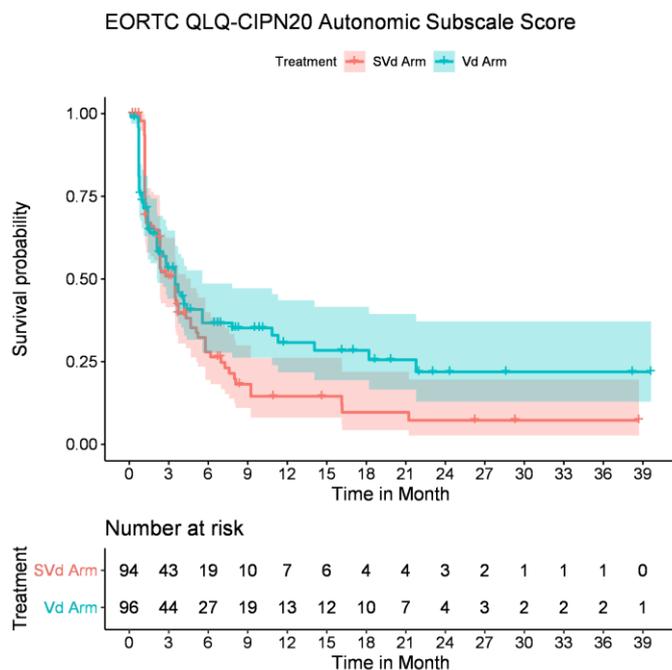


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-CIPN20, Skala Autonomie: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse EQ-5D-VAS

Aus den Subgruppenanalysen für den Fragebogen EQ-5D-VAS ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen und -items

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		N = 195	N = 207
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0028	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	114	129
	Patienten mit Ereignis, n (%)	69 (60,5)	83 (64,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	45 (39,5)	46 (35,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,94 [3,48; 6,93]	2,79 [2,10; 4,17]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,79 [0,57; 1,10]; 0,1675	
RoW	Patienten in der Subgruppe, N	78	68
	Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (64,1)	28 (41,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	28 (35,9)	40 (58,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,67 [2,86; 8,08]	21,29 [6,7; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,94 [1,2; 3,16]; 0,0064	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); RoW: Rest of World (Rest der Welt); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0107	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	85	74
	Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (78,8)	26 (35,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	18 (21,2)	48 (64,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	1,25 [1,18; 2,33]	NA [7,85; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,12 [1,94; 5,01]; < 0,0001	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	107	123
	Patienten mit Ereignis, n (%)	68 (63,6)	64 (52)
	Zensierte Patienten, n (%)	39 (36,5)	59 (48)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,63 [2,33; 5,22]	5,52 [4,14; 23,36]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,45 [1,02; 2,06]; 0,0397	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
R-ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0029	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	170	167
	Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58,8)	116 (69,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	70 (41,2)	51 (30,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	5,59 [3,71; 8,38]	2,17 [2,04; 3,45]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,64 [0,49; 0,84]; 0,0011	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	12	15
	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (100)	5 (33,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	0 (0)	10 (66,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	1,77 [1,18; NA]	NA [10,15; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,19 [1,25; 13,99]; 0,0143	
ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0061	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	160	166
	Patienten mit Ereignis, n (%)	87 (54,4)	112 (67,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	73 (45,6)	54 (32,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	5,68 [4,3; 10,38]	2,14 [1,74; 3,25]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,61 [0,46; 0,81]; 0,0006	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	32	30
	Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (78,1)	16 (53,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	7 (21,9)	14 (46,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,4 [2,33; 8,28]	5,78 [2,83; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,67 [0,86; 3,24]; 0,1242	
Region (SAP)¹	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0113	
Region 1	Patienten in der Subgruppe, N	18	17
	Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (38,9)	12 (70,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	11 (61,1)	5 (29,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	NA [3,48; NA]	1,41 [1,08; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,26 [0,09; 0,77]; 0,0095	

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Region 2	Patienten in der Subgruppe, N	59	58
	Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (49,2)	43 (74,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	30 (50,9)	15 (25,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,67 [3,48; NA]	1,68 [1,41; 2,89]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,46 [0,28; 0,76]; 0,0016	
Region 3	Patienten in der Subgruppe, N	46	51
	Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (65,2)	32 (62,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	16 (34,8)	19 (37,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	6,93 [3,94; 12,98]	2,27 [1,61; 5,55]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,7 [0,41; 1,18]; 0,1737	
Region 4	Patienten in der Subgruppe, N	69	70
	Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (66,7)	41 (58,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	23 (33,3)	29 (41,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,71 [2,4; 8,28]	4,86 [2,37; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,17 [0,75; 1,81]; 0,4902	
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0185	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	114	128
	Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (52,6)	87 (68,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	54 (47,4)	41 (32,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	6,93 [4,60; 12,98]	2,10 [1,48; 3,45]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,56 [0,40; 0,79]; 0,0008	
RoW	Patienten in der Subgruppe, N	78	68
	Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (66,7)	41 (60,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	26 (33,3)	27 (39,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,48 [2,37; 7,43]	3,19 [2,17; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,08 [0,71; 1,66]; 0,7147	

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Schmerz Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
¹ Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine		
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); RoW: Rest of World (Rest der Welt); SAP: Statistischer Analyseplan; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Geschlecht	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0304	
Weiblich	Patienten in der Subgruppe, N	78	86
	Patienten mit Ereignis, n (%)	63 (80,8)	45 (52,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	15 (19,2)	41 (47,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,33 [1,38; 3,48]	4,47 [3,25; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,09 [1,4; 3,12]; 0,0002	
Männlich	Patienten in der Subgruppe, N	114	111
	Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (68,4)	71 (64)
	Zensierte Patienten, n (%)	36 (31,6)	40 (36)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,89 [2,33; 5,78]	3,75 [3,22; 6,7]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,17 [0,84; 1,64]; 0,3421	
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0067	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	85	74
	Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (78,8)	34 (46,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	18 (21,2)	40 (54,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,04 [1,25; 3,55]	6,7 [4,47; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,34 [1,52; 3,61]; < 0,0001	

EORTC QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	107	123
	Patienten mit Ereignis, n (%)	74 (69,2)	82 (66,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	33 (30,8)	41 (33,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,48 [2,33; 4,67]	3,48 [2,79; 4,86]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,11 [0,81; 1,54]; 0,5070	
Region (SAP)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0087	
Region 1	Patienten in der Subgruppe, N	18	17
	Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (72,2)	14 (82,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	5 (27,8)	3 (17,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,4 [2,33; NA]	3,45 [1,41; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [0,44; 3,04]; 0,765	
Region 2	Patienten in der Subgruppe, N	59	58
	Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (74,6)	30 (51,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	15 (25,4)	28 (48,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,1 [1,22; 4,67]	5,88 [3,48; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,67 [1,03; 2,71]; 0,0346	
Region 3	Patienten in der Subgruppe, N	46	52
	Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (67,4)	38 (73,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	15 (32,6)	14 (26,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,7 [3,48; 9,23]	3,25 [2,1; 5,09]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,66 [0,4; 1,1]; 0,1115	
Region 4	Patienten in der Subgruppe, N	69	70
	Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (76,8)	34 (48,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	16 (23,2)	36 (51,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,33 [1,22; 3,55]	20,5 [3,19; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,05 [1,31; 3,22]; 0,0015	

EORTC QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Region (Versorgungskontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0465	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	114	129
	Patienten mit Ereignis, n (%)	80 (70,2)	82 (63,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	34 (29,8)	47 (36,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,48 [2,33; 4,70]	4,07 [3,25; 5,55]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,15 [0,83; 1,58]; 0,3939	
RoW	Patienten in der Subgruppe, N	78	68
	Patienten mit Ereignis, n (%)	61 (78,2)	34 (50,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	17 (21,8)	34 (50,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,04 [1,22; 3,48]	7,82 [2,89; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,01 [1,29; 3,13]; 0,0018	
PI-Vortherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0365	
Nein	Patienten in der Subgruppe, N	46	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (76,1)	25 (54,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	11 (23,9)	21 (45,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,33 [2,1; 4,67]	7,2 [4,14; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,43 [1,44; 4,11]; 0,0007	
Ja	Patienten in der Subgruppe, N	146	151
	Patienten mit Ereignis, n (%)	106 (72,6)	91 (60,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	40 (27,4)	60 (39,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	2,56 [2,04; 4,24]	3,61 [2,79; 5,09]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,28 [0,96; 1,71]; 0,0859	

EORTC QLQ-C30 Symptomitem Appetitverlust Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021		
¹ Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine		
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); PI: Proteasominhibitor; RoW: Rest of World (Rest der Welt); SAP: Statistischer Analyseplan; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0007	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	84	74
	Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (64,3)	29 (39,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	30 (35,7)	45 (60,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	5,82 [4,63; 8,41]	NA [5,55; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,69 [1,06; 2,7]; 0,025	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	106	121
	Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (40,6)	68 (56,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	63 (59,4)	53 (43,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	11,53 [6,93; NA]	4,63 [3,45; 11,27]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,59 [0,4; 0,87]; 0,0076	
Anzahl Myelom-Vortherapien	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0058	
> 1	Patienten in der Subgruppe, N	96	100
	Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (47,9)	58 (58,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	50 (52,1)	42 (42,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	7 [5,85; 13,93]	3,48 [2,79; 8,61]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,63 [0,42; 0,93]; 0,0187	

EORTC QLQ-C30 Symptomitem Diarrhö		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		N = 195	N = 207
1	Patienten in der Subgruppe, N	94	95
	Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (54,3)	39 (41,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	43 (45,7)	56 (59,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	6,93 [5,59; 11,5]	19,35 [7,2; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,42 [0,93; 2,17]; 0,1071	

Finaler Datenschnitt 15.02.2021

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); PI: Proteasominhibitor; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
R-ISS Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0263	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	169	165
	Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (39,6)	73 (44,2)
	Zensierte Patienten, n (%)	102 (60,4)	92 (55,8)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	18,43 [9,23; NA]	20,3 [7,72; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,82 [0,59; 1,14]; 0,2371	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	12	15
	Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (75)	5 (33,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	3 (25)	10 (66,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,58 [1,41; NA]	NA [9,26; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,02 [1,03; 15,74]; 0,0342	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; R-ISS: Revised International Staging System; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus der Subgruppenanalyse für die Symptomskalen und -items des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ergeben sich folgende signifikante Interaktions-p-Werte:

- Symptomskala Fatigue:
 - Region nach Versorgungskontext: Für Patienten aus der Region RoW zeigte sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten aus der Region EU/GB/NA ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Symptomskala Übelkeit/Erbrechen:
 - Altersgruppe: Für beide Subgruppen (Patienten < 65 Jahre und Patienten ≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor.
- Symptomskala Schmerz:

- R-ISS-Stadium: Für Patienten mit R-ISS-Stadium I oder II ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten mit R-ISS-Stadium III ein signifikanter Nachteil.
- ISS-Stadium: Für Patienten mit ISS-Stadium I oder II ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten mit ISS-Stadium III zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Region nach SAP: Für Patienten aus der Region 1 und 2 nach SAP ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten aus der Region 3 und 4 nach SAP zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Region nach Versorgungskontext: Für Patienten aus der Region EU/GB/NA ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten aus der Region Rest der Welt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Symptomitem Appetitverlust:
 - Geschlecht: Für weibliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für männliche Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Altersgruppe: Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Region nach SAP: Für Patienten aus der Region 2 und 4 nach SAP ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten aus der Region 1 und 3 nach SAP zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Region nach Versorgungskontext: Für Patienten aus der Region Rest der Welt ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten aus der Region EU/GB/NA zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - PI-Vortherapie: Für Patienten ohne PI-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit PI-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Symptomitem Diarrhö:
 - Altersgruppe: Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ≥ 65 Jahre ein signifikanter Vorteil.

- Anzahl Myelom-Vortherapien: Für Patienten mit > 1 Myelom-Vortherapien ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für Patienten mit 1 Myelom-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten:
 - R-ISS-Stadium: Für Patienten mit R-ISS-Stadium III ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit R-ISS-Stadium I oder II zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Symptomitems Dyspnoe, Obstipation und Insomnie ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

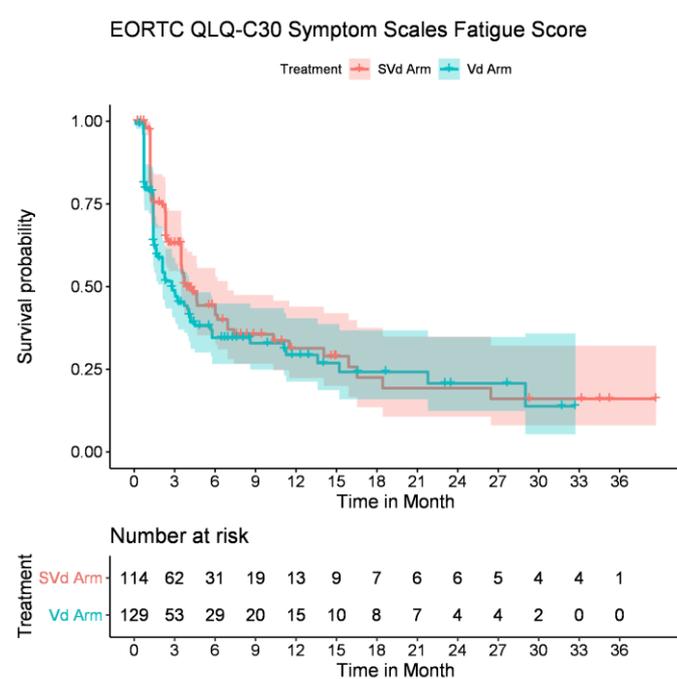


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) EU/GB/NA

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

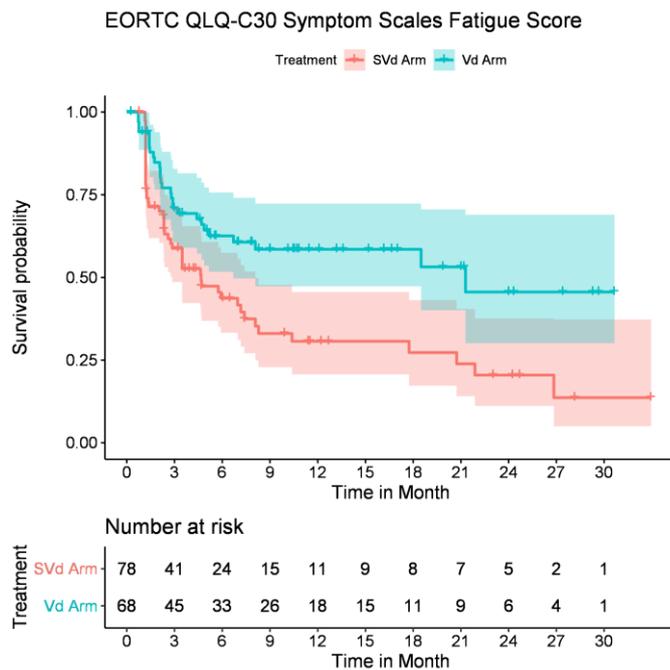


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Fatigue: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) Rest der Welt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

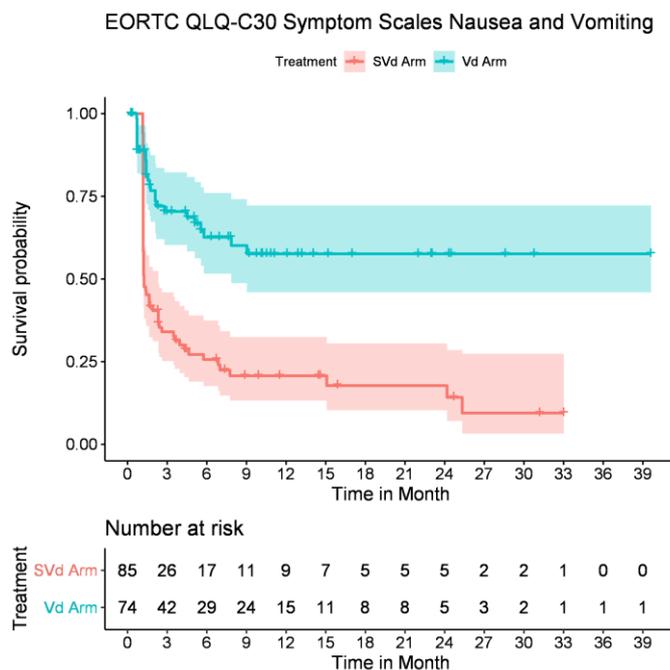


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

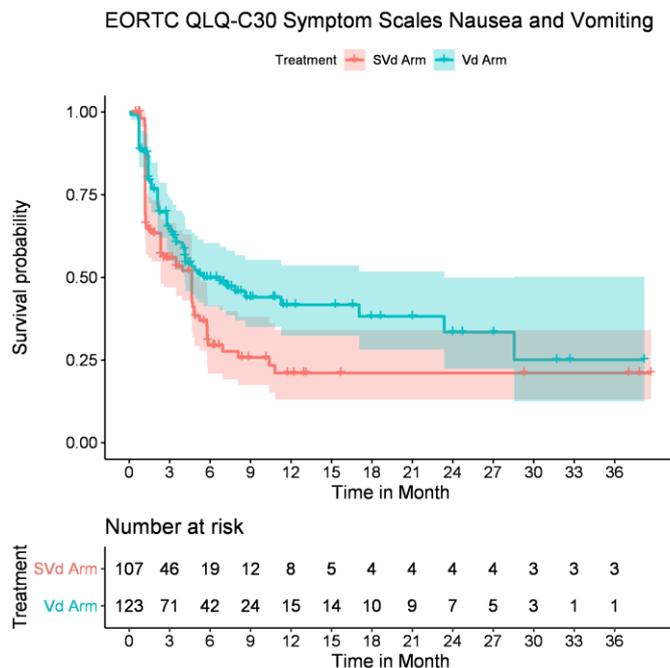


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Übelkeit/Erbrechen: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

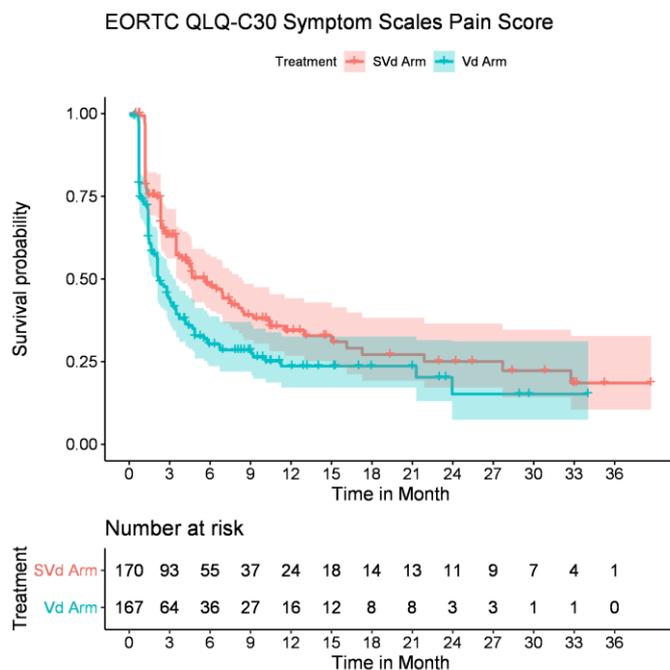


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium I oder II
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

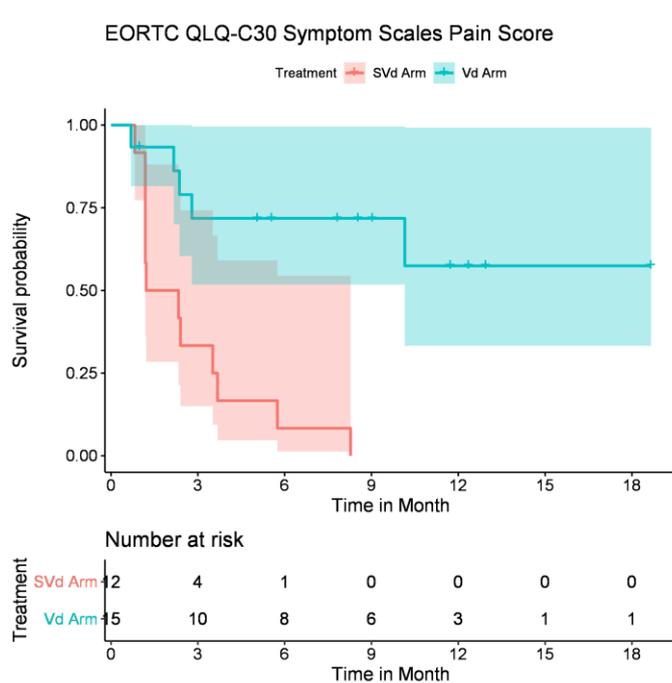


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium III
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

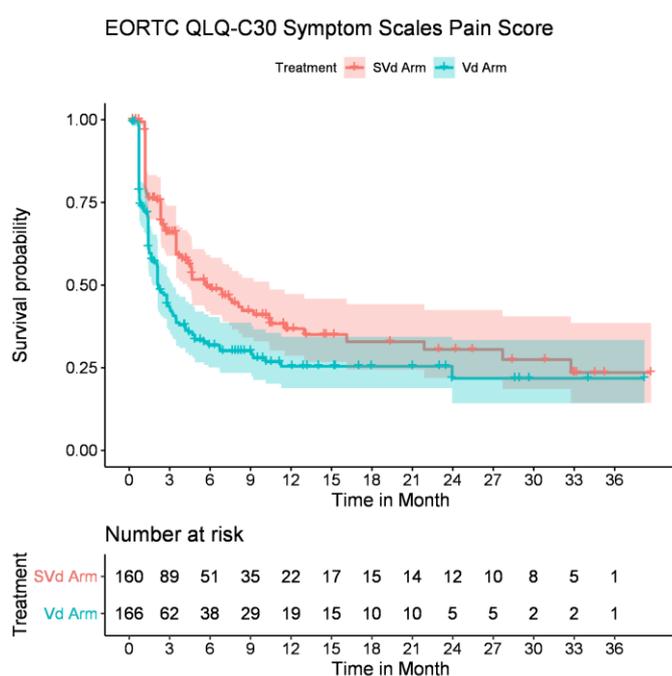


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

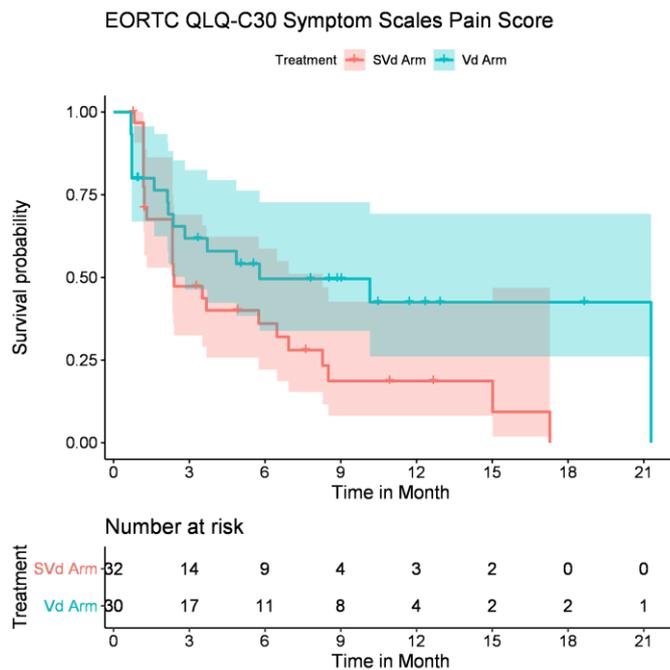


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse ISS-Stadium III
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

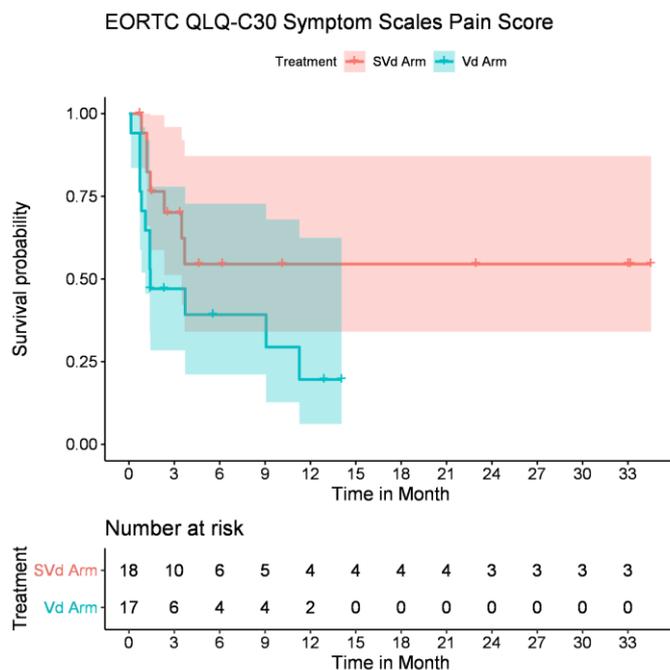


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

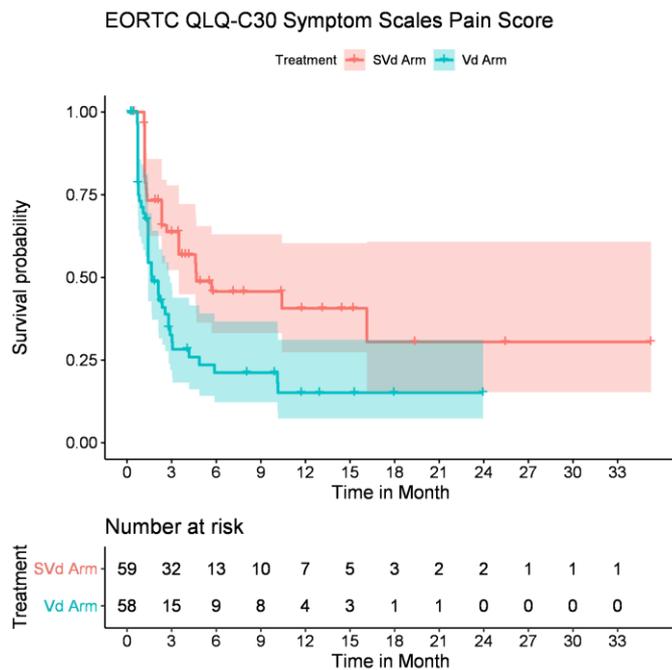


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 2
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

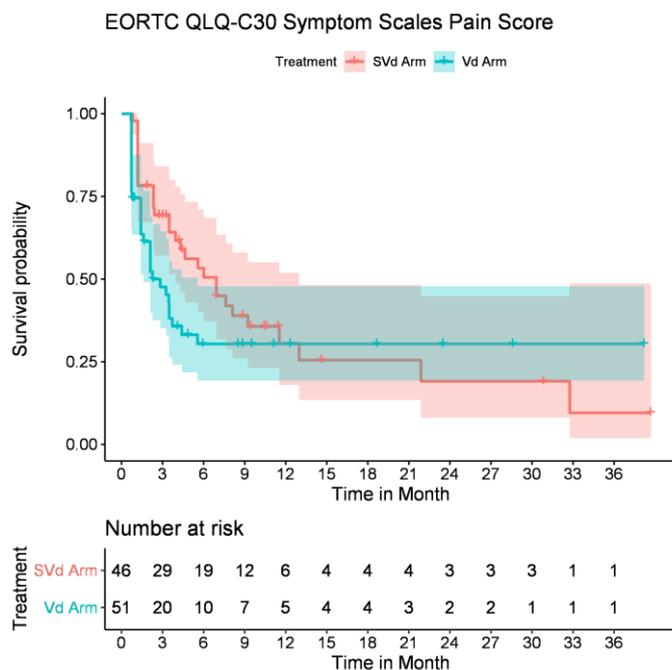


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 3
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

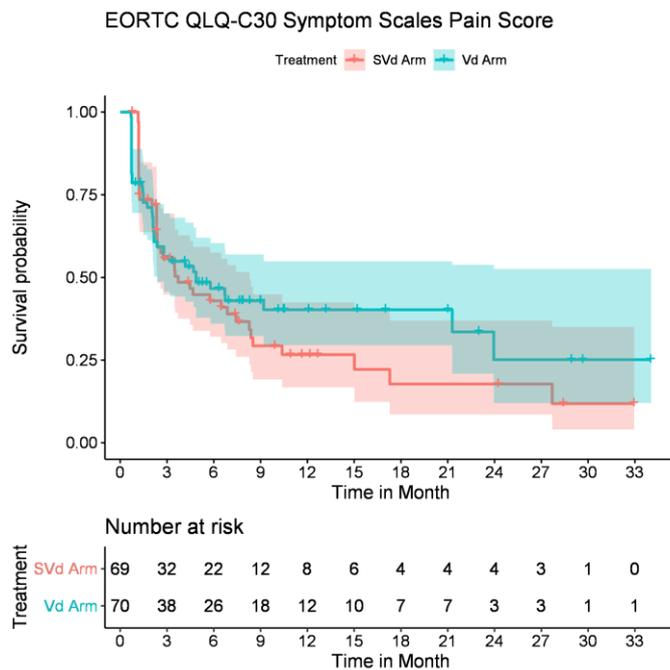


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (SAP) – Region 4
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

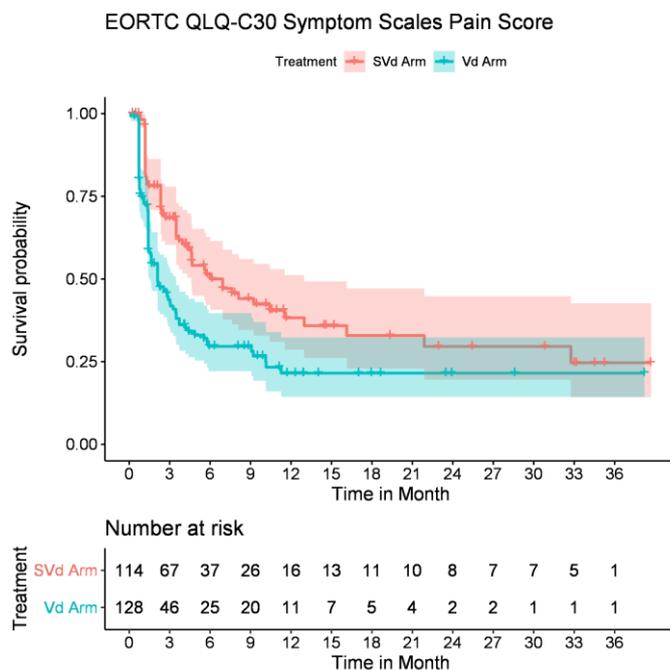


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) – EU/GB/NA
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

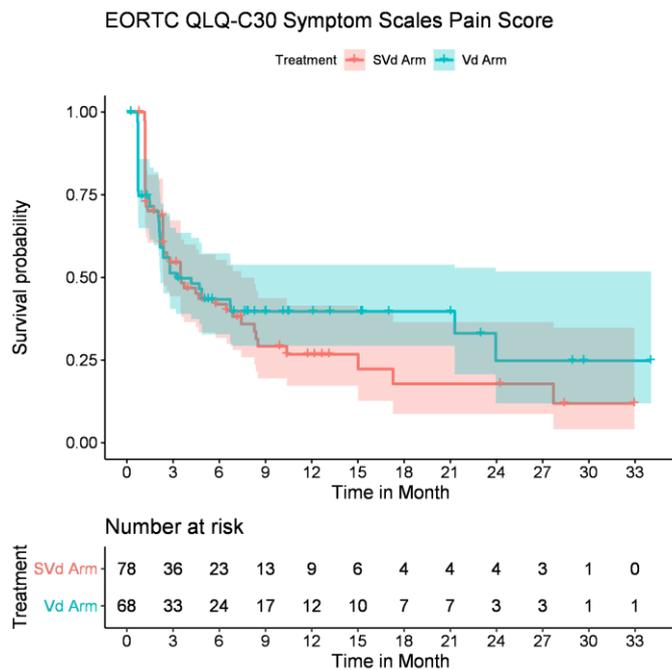


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomskala Schmerz: Subgruppenanalyse Region (Versorgungskontext) – Rest der Welt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

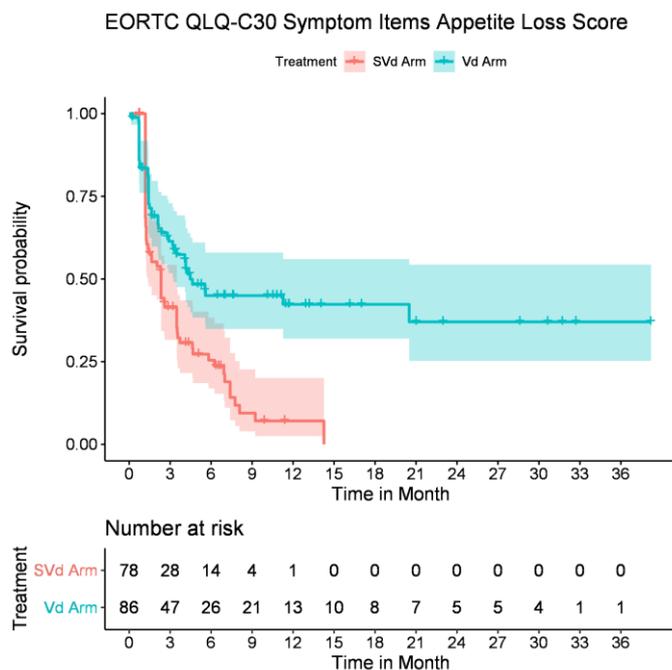


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

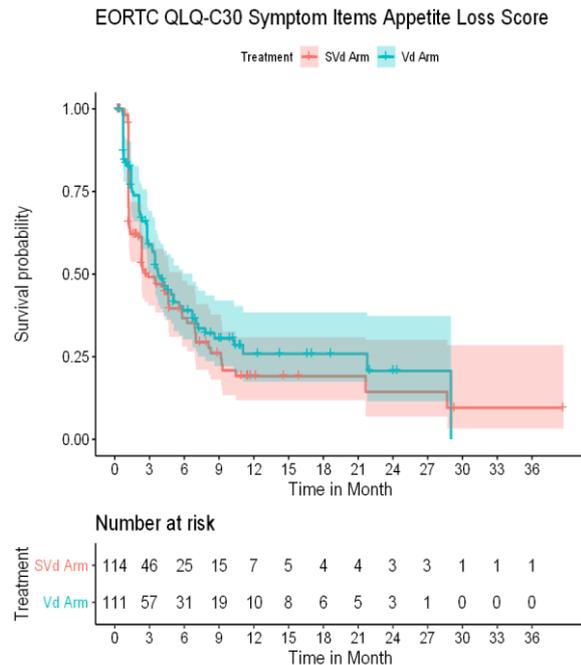


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Geschlecht männlich
 Svd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

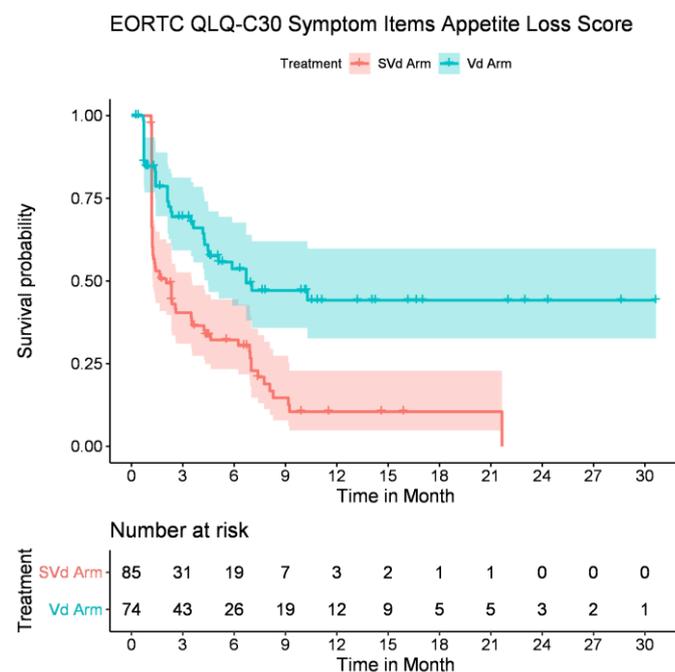


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre
 Svd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

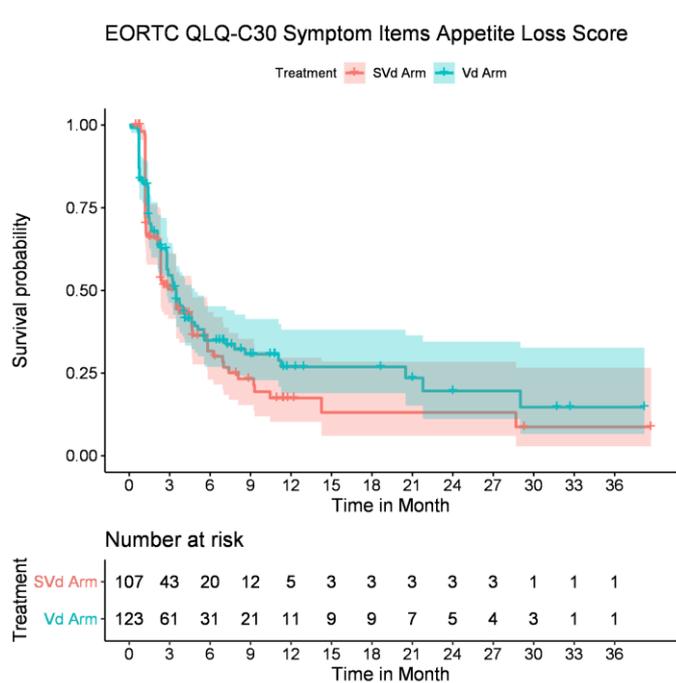


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

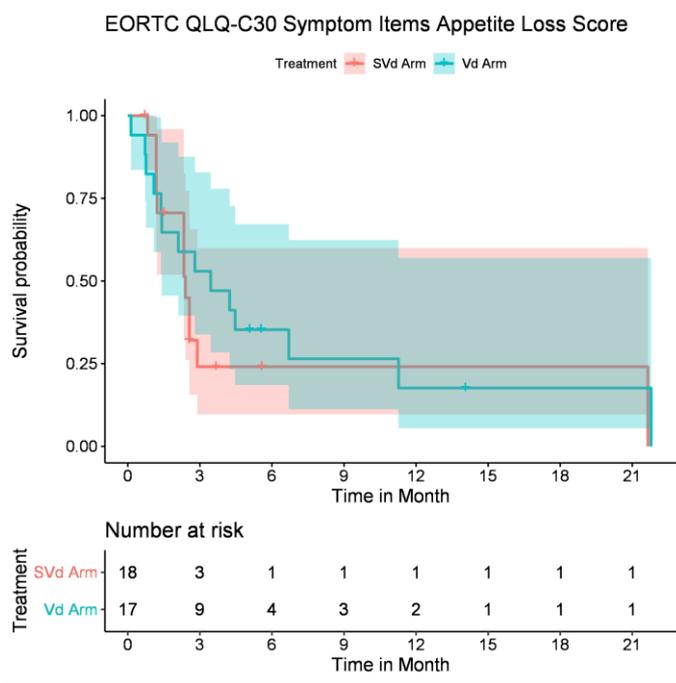


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

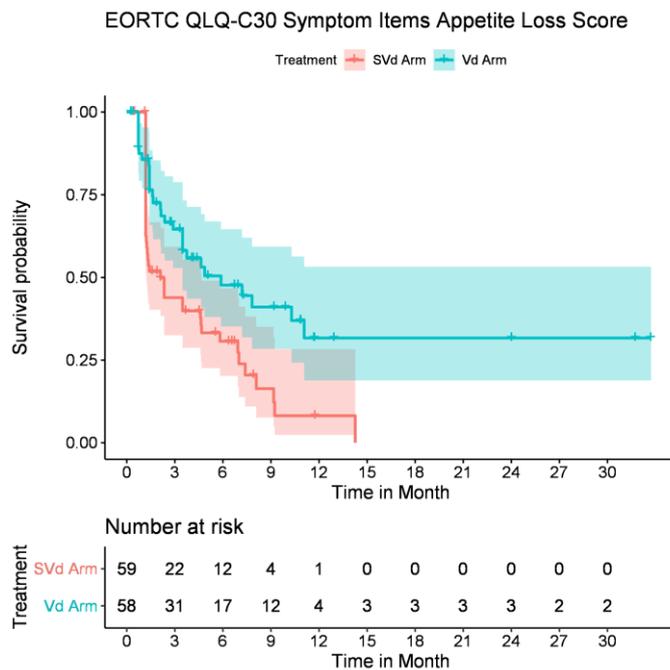


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 2
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

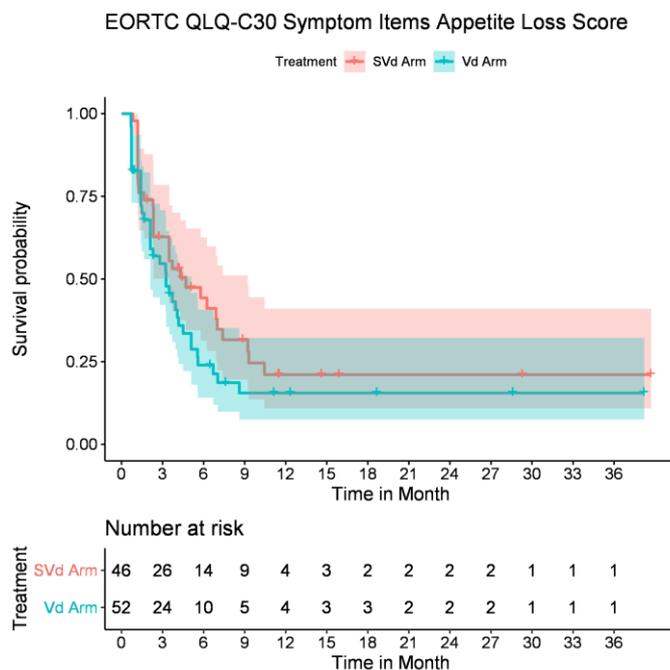


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 3
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

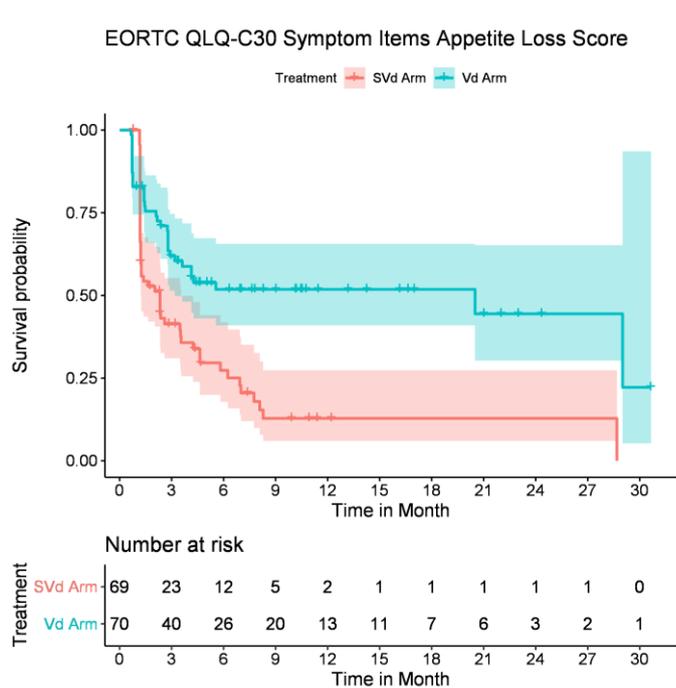


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach SAP Region 4
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

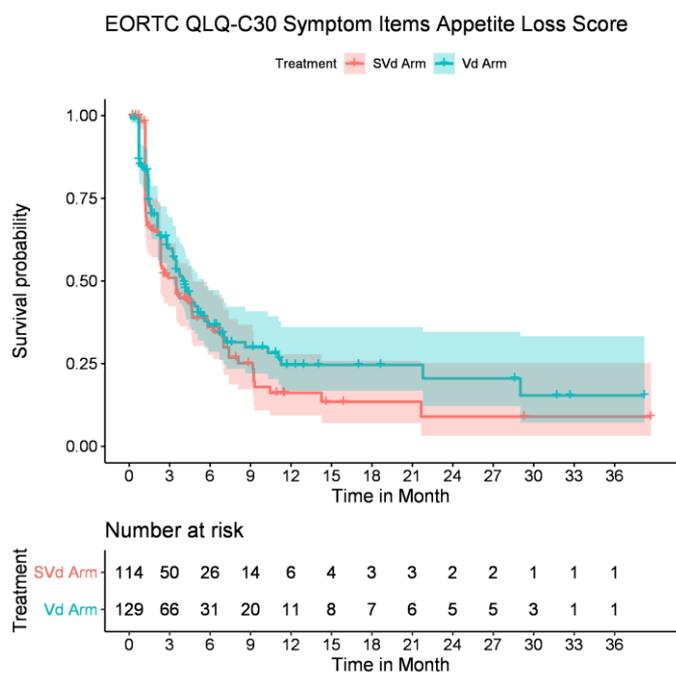


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

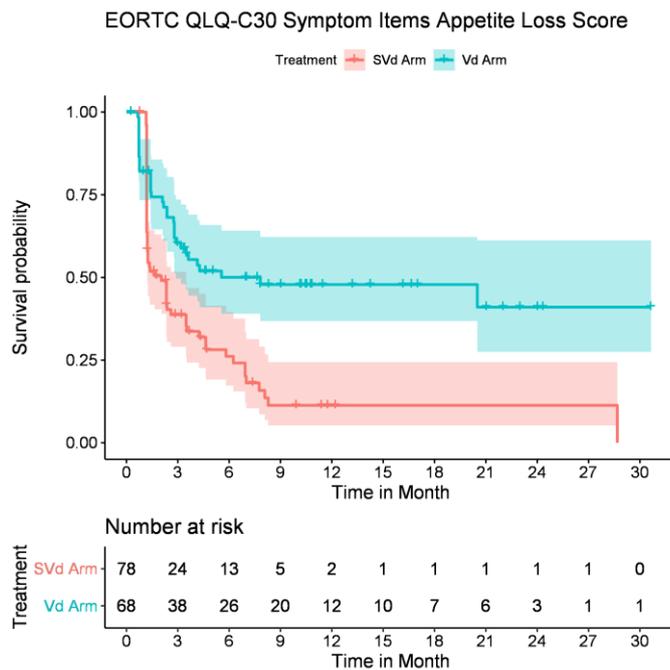


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

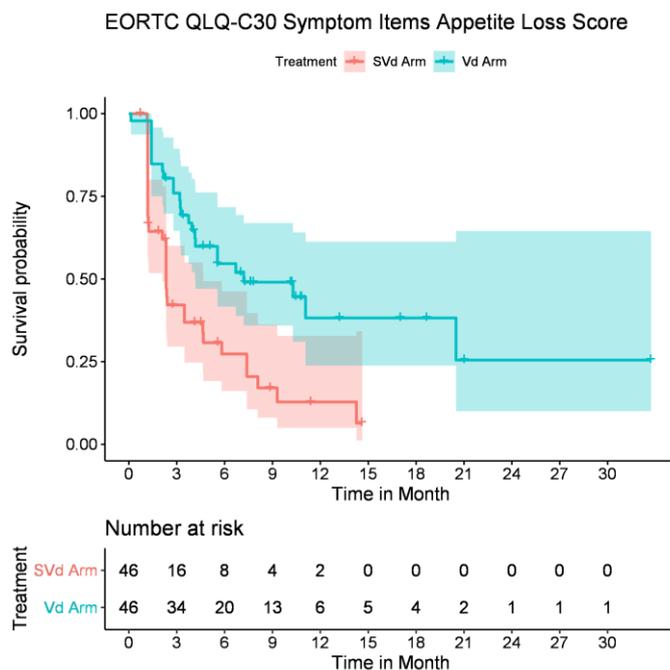


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse ohne PI-Vortherapie
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

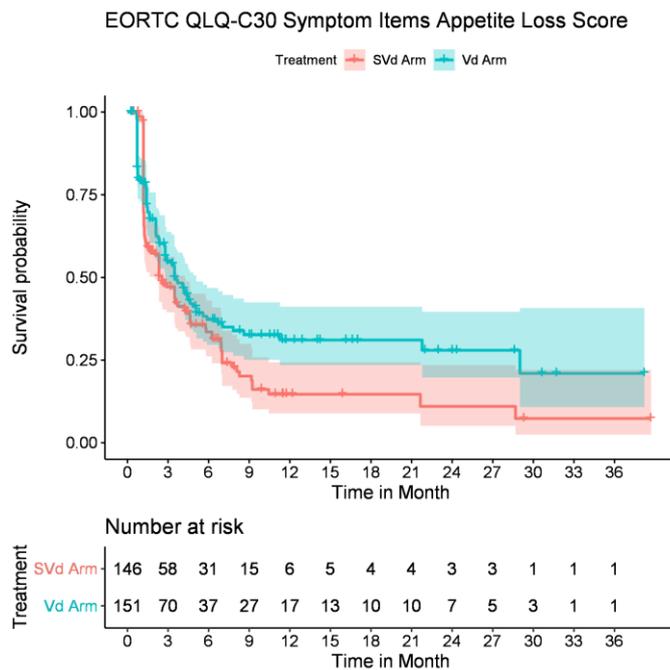


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Appetitverlust: Subgruppenanalyse mit PI-Vortherapie
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

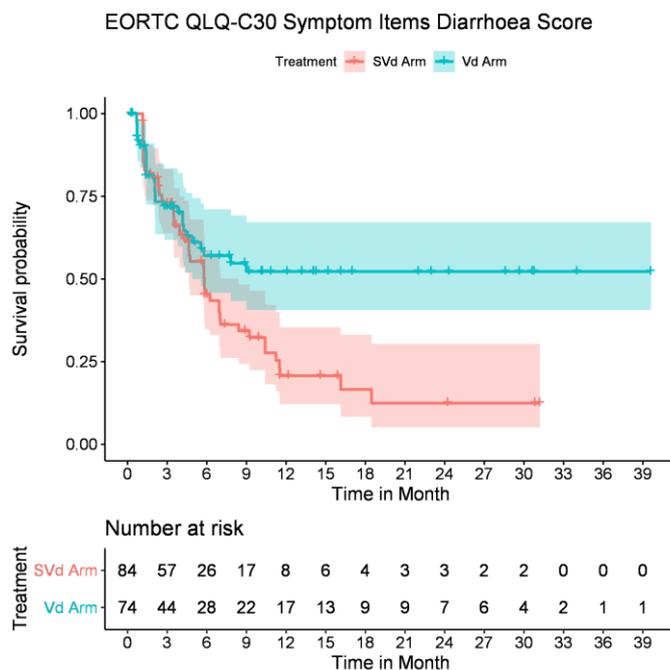


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Alter < 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

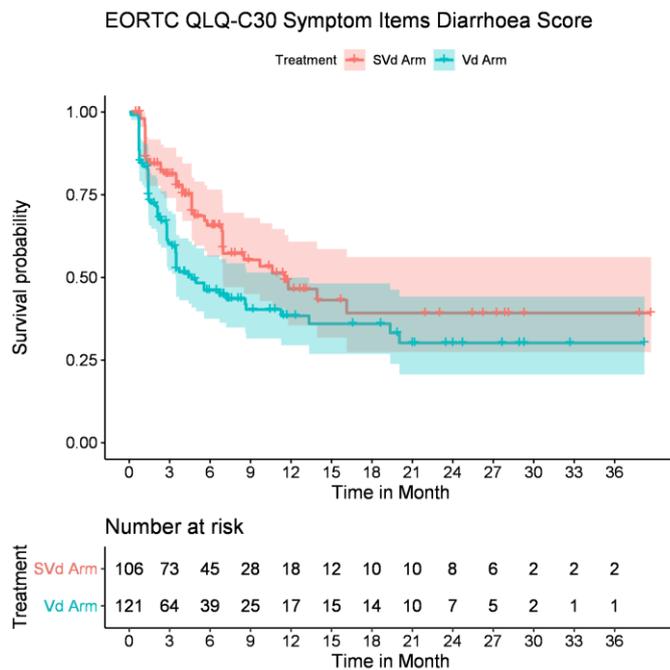


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Alter ≥ 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

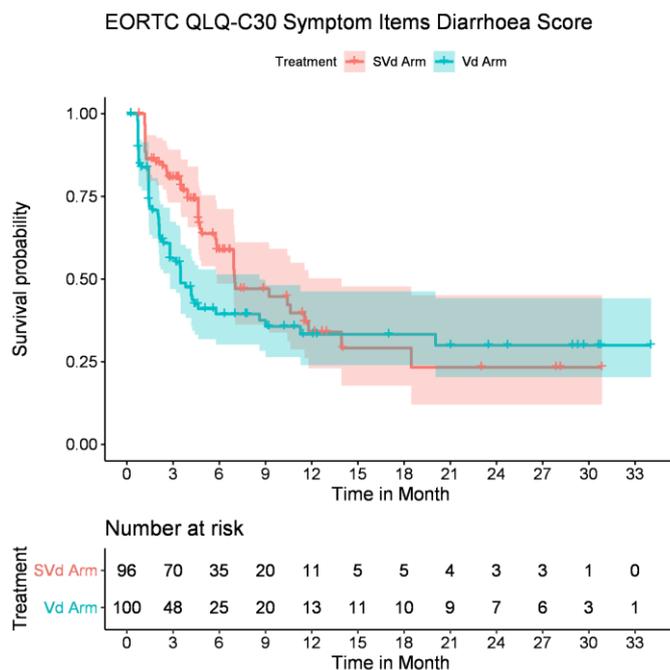


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

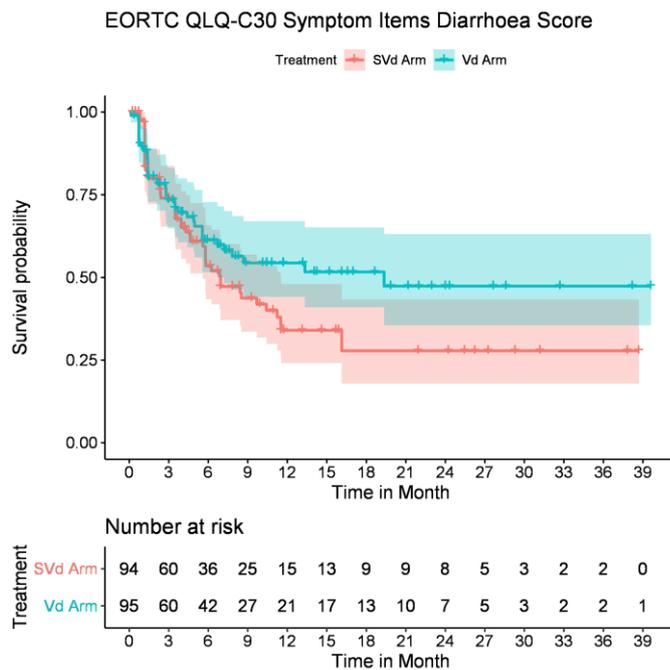


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem Diarrhö: Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

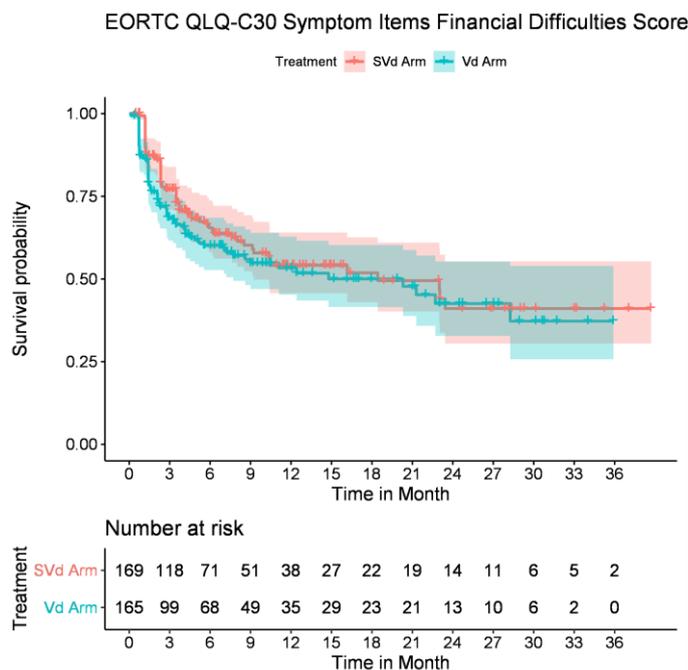


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium I oder II
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

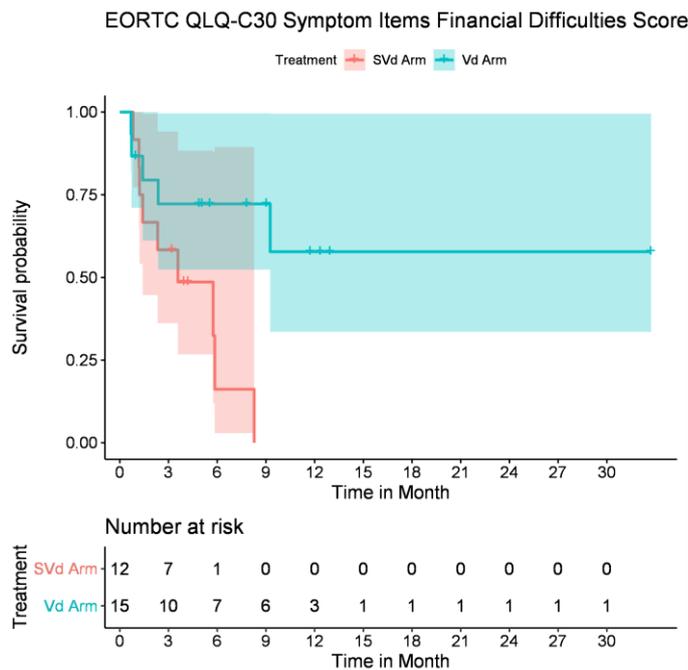


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Symptomitem finanzielle Schwierigkeiten: Subgruppenanalyse R-ISS-Stadium III

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Geschlecht	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0257	
Weiblich	Patienten in der Subgruppe, N	78	86
	Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (52,6)	39 (45,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	37 (47,4)	47 (54,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	6,93 [4,7; NA]	11,27 [5,16; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,21 [0,75; 1,93]; 0,4328	

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Physis Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Männlich	Patienten in der Subgruppe, N	114	111
	Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (43)	62 (55,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	65 (57)	49 (44,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	11,56 [7,62; NA]	3,94 [2,83; 10,15]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,6 [0,41; 0,89]; 0,0099	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 207
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0126	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	84	74
	Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (64,3)	33 (44,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	30 (35,7)	41 (55,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	3,68 [2,4; 6,47]	6,7 [3,71; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,62 [1,03; 2,56]; 0,0355	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	106	123
	Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (46,2)	71 (57,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	57 (53,8)	52 (42,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	9,23 [5,59; 23,26]	4,86 [3,48; 21,29]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,77 [0,53; 1,12]; 0,1633	
Chromosomenveränderungen	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,041	
Nein	Patienten in der Subgruppe, N	94	106
	Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (57,5)	55 (51,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	40 (42,6)	51 (48,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	4,67 [3,58; 10,41]	9 [4,07; 28,55]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,36 [0,92; 2,02]; 0,1205	

EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Emotionen		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: erste Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Tod		N = 195	N = 207
Ja	Patienten in der Subgruppe, N	96	91
	Patienten mit Ereignis, n (%)	49 (51,0)	49 (53,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	47 (49,0)	42 (46,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	7,62 [4,3; NA]	4,44 [3,25; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,76 [0,51; 1,14]; 0,1772	
Finaler Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021			
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus der Subgruppenanalyse für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ergeben sich folgende signifikante Interaktions-p-Werte:

- Funktionsskala Physis:
 - Geschlecht: Für männliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch Selinexor, für weibliche Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Funktionsskala Emotionen:
 - Altersgruppe: Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Chromosomenveränderungen: Für die Patienten beider Subgruppen (mit und ohne Chromosomenveränderungen) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Funktionsskalen Rollen, Soziales und Kognition, sowie die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

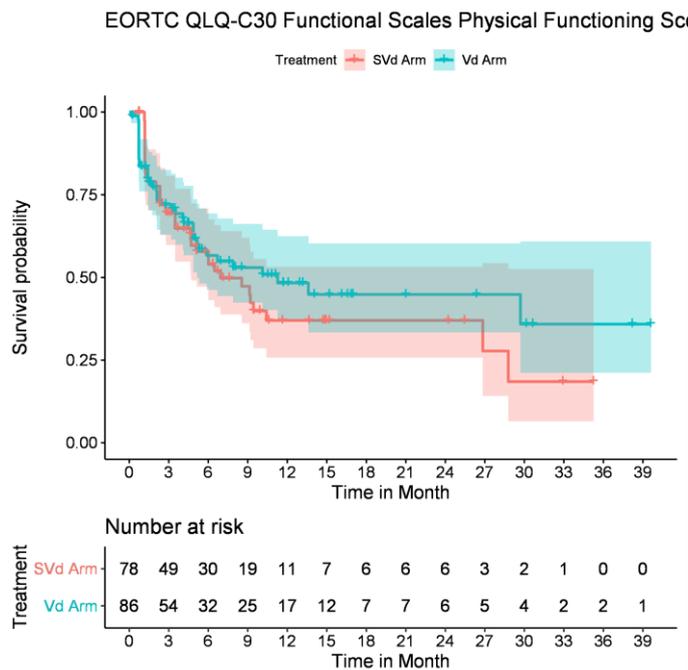


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis: Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

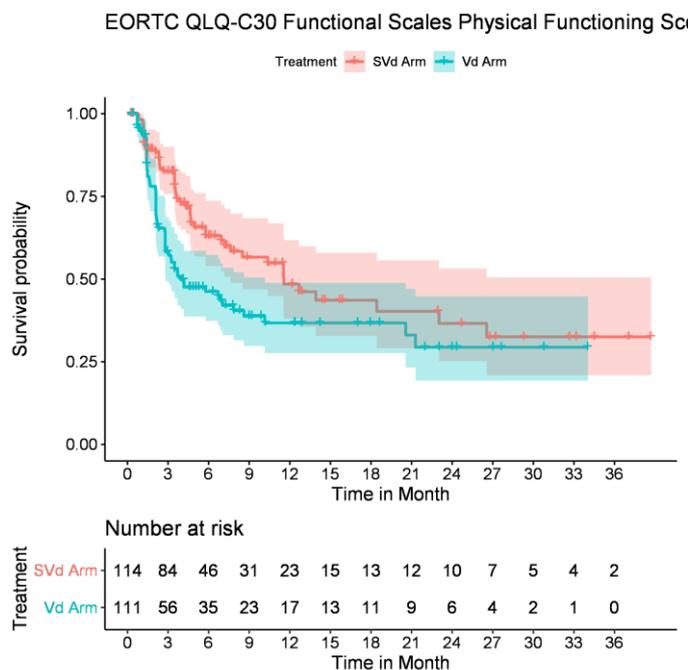


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Physis: Subgruppenanalyse Geschlecht männlich
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

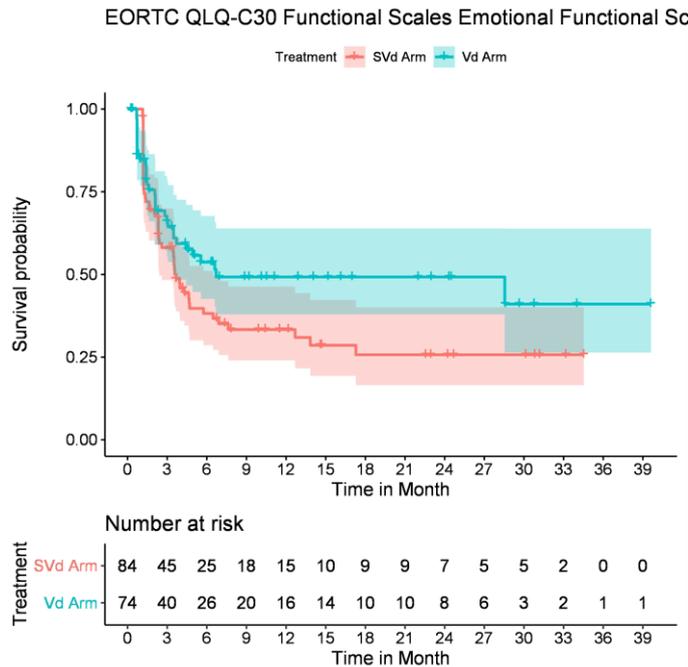


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

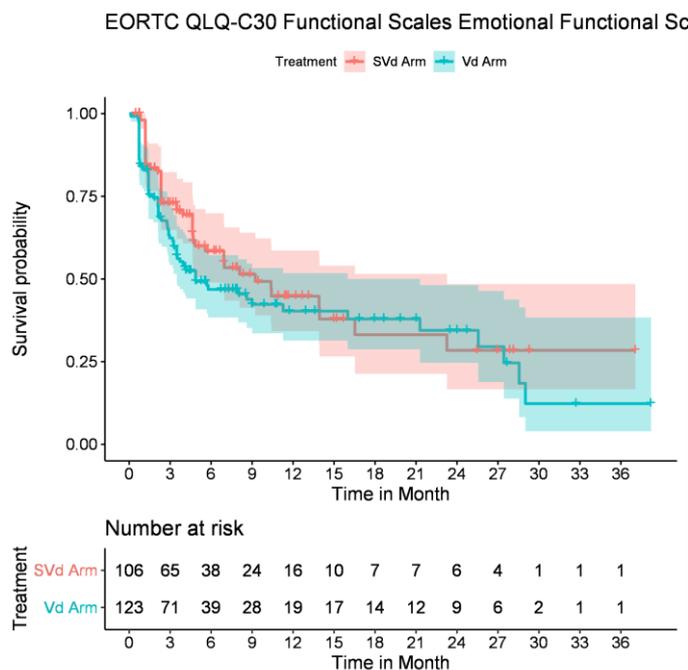


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

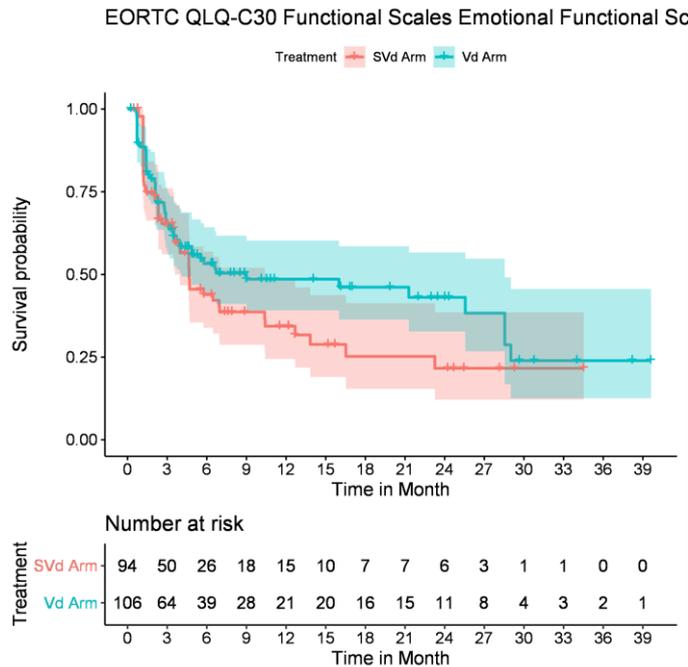


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Chromosomenveränderungen nein
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

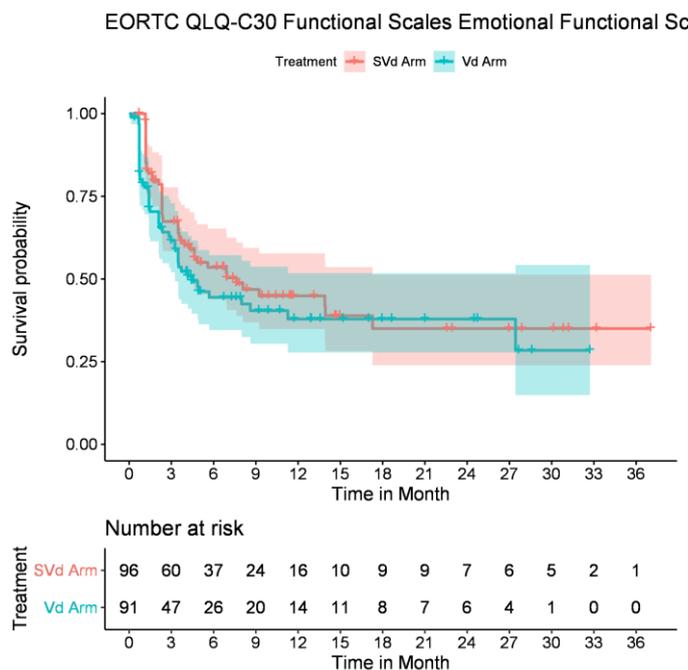


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC-QLQ-C30, Funktionsskala Emotionen: Subgruppenanalyse Chromosomenveränderungen ja
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse UE

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu UE unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE unabhängig vom Schweregrad Ereignis: UE unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Region (Versorgungs- kontext)	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0438	
EU/GB/NA	Patienten in der Subgruppe, N	117	136
	Patienten mit Ereignis, n (%)	116 (99,2)	134 (98,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	1 (0,9)	2 (1,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	0,10 [0,07; 0,26]	0,33 [0,26; 0,53]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,35 [1,04; 1,75]; 0,0248	
RoW	Patienten in der Subgruppe, N	78	68
	Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (100,0)	64 (94,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	0 (0,0)	4 (5,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	0,13 [0,10; 0,23]	0,72 [0,39; 1,15]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,15 [1,48; 3,11]; < 0,0001	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
EU: Europäische Union; EU/GB/NA: EU inkl. Großbritannien und Nordamerika; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; RoW: Rest of World (Rest der Welt); SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SUE mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse SUE Ereignis: SUE		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Anzahl Myelom-Vortherapien	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0469	
> 1	Patienten in der Subgruppe, N	98	104
	Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (58,2)	35 (33,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	41 (41,8)	69 (66,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	8,38 [3,98; 25,23]	17,94 [14,98; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,03 [1,33; 3,12]; 0,0009	
1	Patienten in der Subgruppe, N	97	100
	Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (53,6)	44 (44,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	45 (46,4)	56 (56,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	7,98 [5,68; 29,31]	20,90 [5,55; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,12 [0,74; 1,68]; 0,6002	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus der Subgruppenanalyse ergibt sich ein signifikanter Interaktions-p-Wert für die Subgruppenkategorie Region nach Versorgungskontext für UE unabhängig vom Schweregrad und für die Subgruppenkategorie Anzahl Myelom-Vortherapien für SUE.

Aus der Subgruppenanalyse für UE unabhängig vom Schweregrad ergibt sich für die Patienten beider Subgruppen Region nach Versorgungskontext ein signifikanter Nachteil durch Selinexor. Aus der Subgruppenanalyse für SUE ergibt sich für Patienten mit > 1 Myelom-Vortherapien ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit 1 Myelom-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die weiteren UE ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

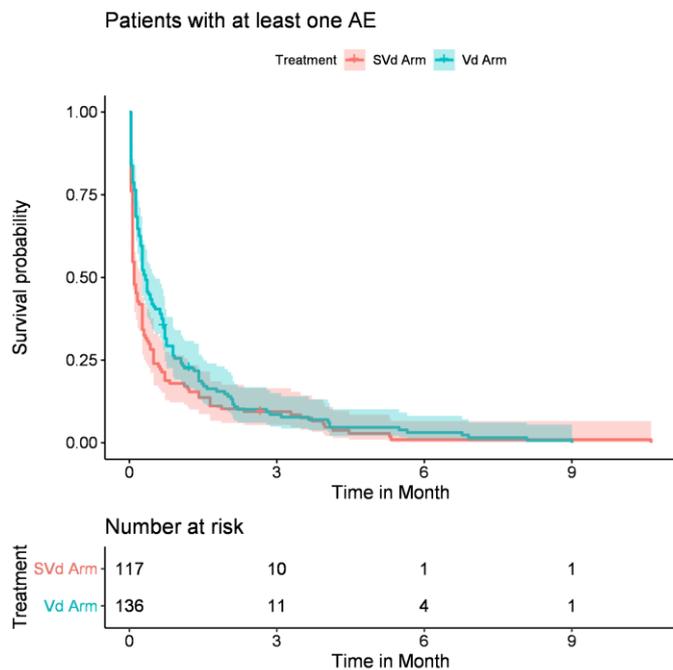


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven UE unabhängig vom Schweregrad
 Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext EU/GB/NA

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

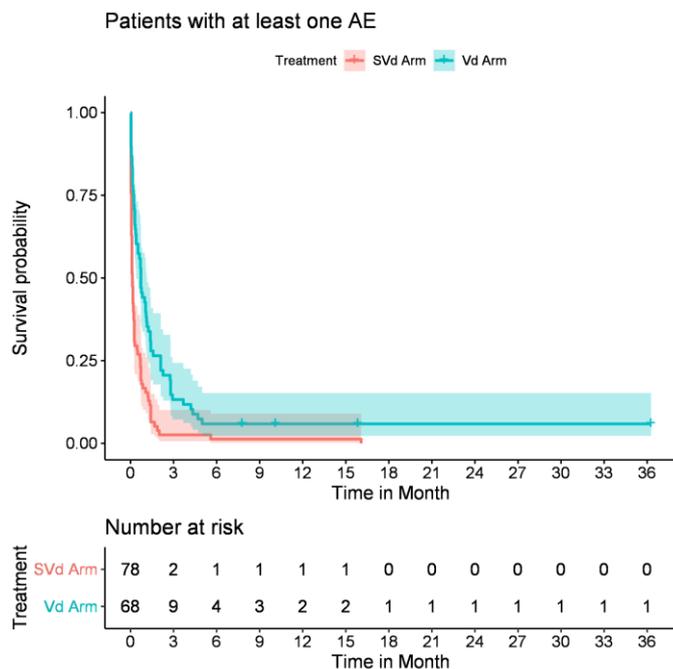


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven UE unabhängig vom Schweregrad
 Subgruppenanalyse Region nach Versorgungskontext Rest der Welt

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

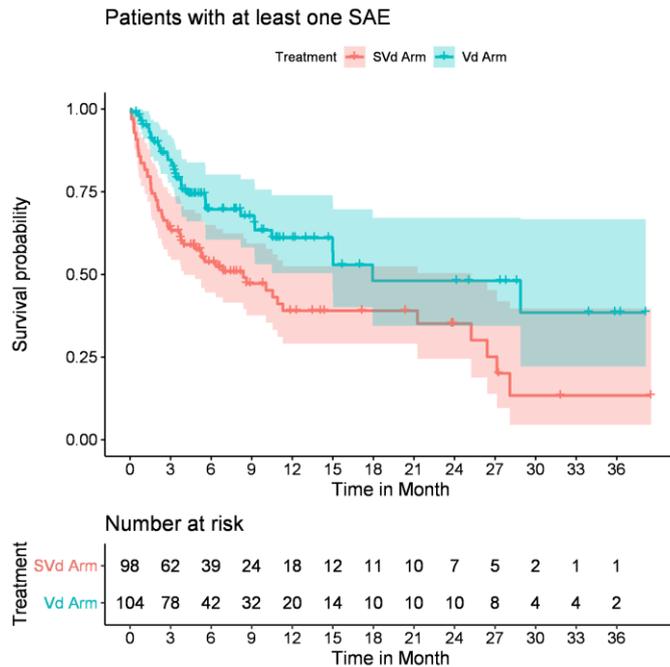


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven SUE Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vorthérapien > 1

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

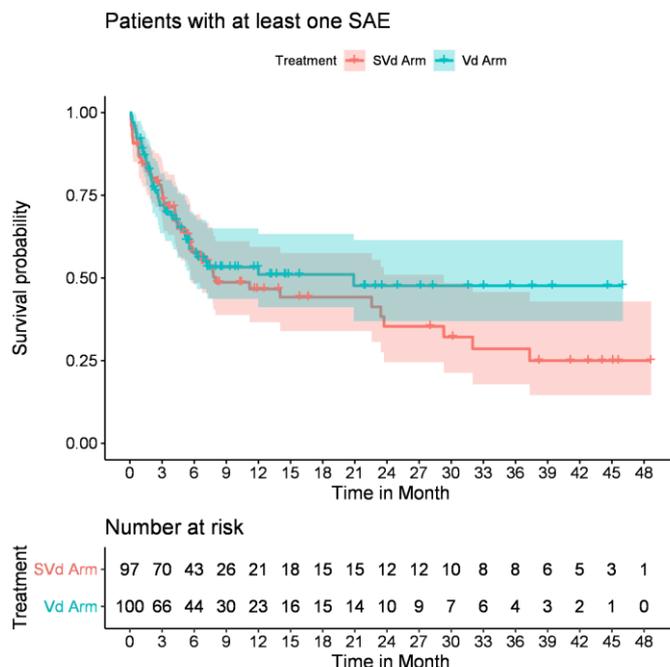


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven SUE Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vorthérapien 1

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse AESI

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse AESI		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad		N = 195	N = 204
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,00177	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	86	75
	Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (33,7)	8 (10,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	57 (66,3)	67 (89,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,54 [1,6; 7,84]; 0,0010	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	109	129
	Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (37,6)	3 (2,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	68 (62,4)	126 (97,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [11,53; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	19,72 [6,09; 63,89]; < 0,0001	
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0222	
Nicht-Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	34	42
	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (50,0)	8 (19,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	17 (50,0)	34 (81,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	4,27 [1,25; NA]	NA [21,52; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,70 [1,51; 9,07]; 0,0023	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	161	162
	Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (32,9)	3 (1,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	108 (67,1)	159 (98,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	20,57 [6,41; 65,95]; < 0,0001	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse AESI		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad		N = 195	N = 204
Geschlecht	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0111	
Weiblich	Patienten in der Subgruppe, N	80	91
	Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (30,0)	6 (6,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	56 (70,0)	85 (93,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	6,12 [2,45; 15,28]; < 0,0001	
Männlich	Patienten in der Subgruppe, N	115	113
	Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (23,5)	19 (16,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	88 (76,5)	94 (83,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,49 [0,82; 2,69]; 0,1891	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Pneumonie unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse AESI Ereignis: Pneumonie unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0241	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	163	173
	Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (14,1)	29 (16,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	140 (85,9)	144 (83,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,80 [0,46; 1,38]; 0,4191	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	32	31
	Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (43,8)	6 (19,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	18 (56,3)	25 (80,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	12,55 [6,80; NA]	20,90 [20,90; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,88 [1,09; 7,63]; 0,0259	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI getrübe Sicht unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse AESI		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: getrübe Sicht unabhängig vom Schweregrad		N = 195	N = 204
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0360	
< 65	Patienten in der Subgruppe, N	86	75
	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (12,8)	9 (12,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	75 (87,2)	66 (88,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,84 [0,34; 2,06]; 0,6958	
≥ 65	Patienten in der Subgruppe, N	109	129
	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (14,7)	6 (4,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	93 (85,3)	123 (95,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,39 [1,31; 8,76]; 0,0075	
Anzahl Myelom-Vorthapien	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0324	
> 1	Patienten in der Subgruppe, N	98	104
	Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (9,2)	10 (9,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	89 (90,8)	94 (90,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,93 [0,38; 2,32]; 0,8844	
1	Patienten in der Subgruppe, N	97	100
	Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (18,6)	5 (5,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	79 (81,4)	95 (95,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [30,03; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,08 [1,50; 11,06]; 0,0029	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Hepatobiliäre Störungen unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse AESI		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: Hepatobiliäre Erkrankungen unabhängig vom Schweregrad		N = 195	N = 204
ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0269	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	163	173
	Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (14,1)	12 (6,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	140 (85,9)	161 (93,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,96 [0,97; 3,94]; 0,0546	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	32	31
	Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,1)	6 (19,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	31 (96,9)	25 (80,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,16 [0,02; 1,31]; 0,0501	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu AESI Pneumonie schwer (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse AESI Ereignis: Pneumonie schwer (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Geschlecht	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0497	
Weiblich	Patienten in der Subgruppe, N	80	91
	Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (20,0)	11 (12,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	64 (80,0)	80 (87,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [34,50; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,53 [1,10; 5,85]; 0,0251	
Männlich	Patienten in der Subgruppe, N	115	113
	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (10,4)	14 (12,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	103 (89,6)	99 (87,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,81 [0,37; 1,75]; 0,5888	
ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0303	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	163	173
	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (10,4)	21 (12,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	146 (89,6)	152 (87,9)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,82 [0,43; 1,56]; 0,5437	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	32	31
	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (34,4)	4 (12,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	21 (65,6)	27 (87,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	12,55 [7,00; NA]	20,90 [20,90; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	3,58 [1,11; 11,51]; 0,0232	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
AESI: Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus der Subgruppenanalyse ergeben sich signifikante Interaktions-p-Werte für folgende AESI:

- Unabhängig vom Schweregrad:
 - Die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse:
 - Appetit vermindert:
 - Altersgruppe: Für die Patienten beider Subgruppen (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor.
 - Abstammung: Für die Patienten beider Subgruppen (nicht-europäische und europäische Abstammung) ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor.
 - Gewicht erniedrigt:
 - Geschlecht: Für weibliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für männliche Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Infektionen:
 - Pneumonien:
 - ISS-Stadium: Für Patienten mit ISS-Stadium III ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit ISS-Stadium I oder II zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Ereignisse mit Erkrankungen des Auges:
 - Getrübbte Sicht
 - Altersgruppe: Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Anzahl Myelom-Vortherapien: Für Patienten mit 1 Myelom-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit > 1 Myelom-Vortherapien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - Andere:

- Hepatobiliäre Störungen:
 - ISS-Stadium: Für die Patienten beider Subgruppen (ISS-Stadium I oder II und ISS-Stadium III) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Schwere AESI (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3)
 - Infektionen:
 - Pneumonien:
 - Geschlecht: Für weibliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für männliche Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - ISS-Stadium: Für Patienten mit ISS-Stadium III ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit ISS-Stadium I oder II zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für alle weiteren AESI ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

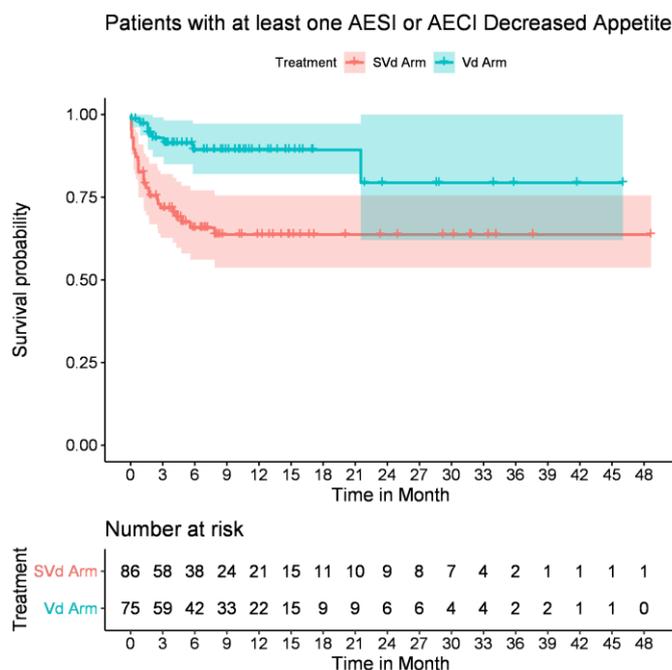


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

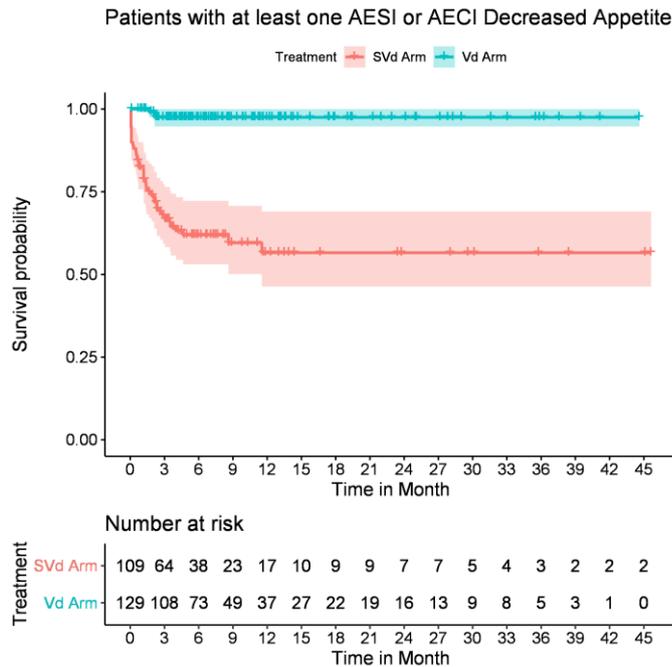


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

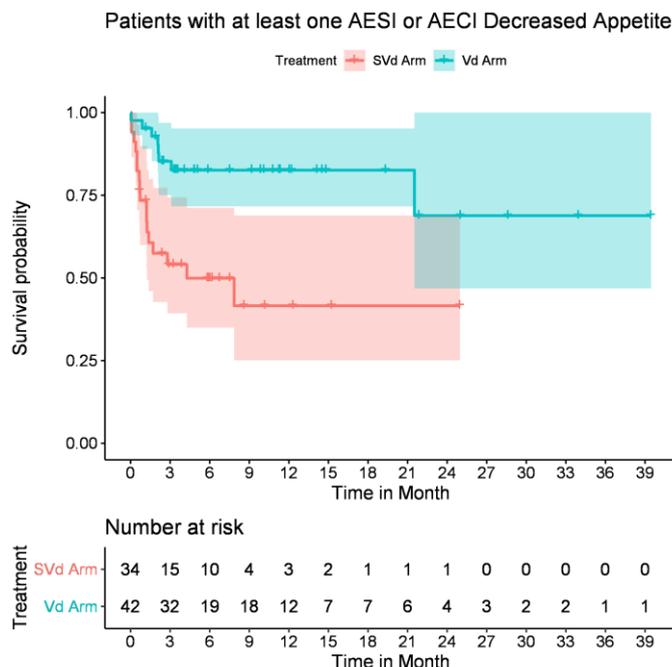


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

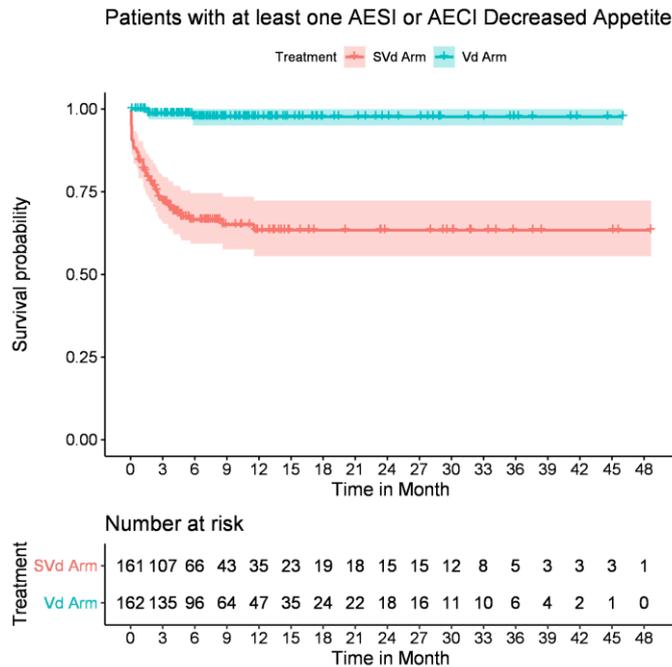


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung europäisch

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

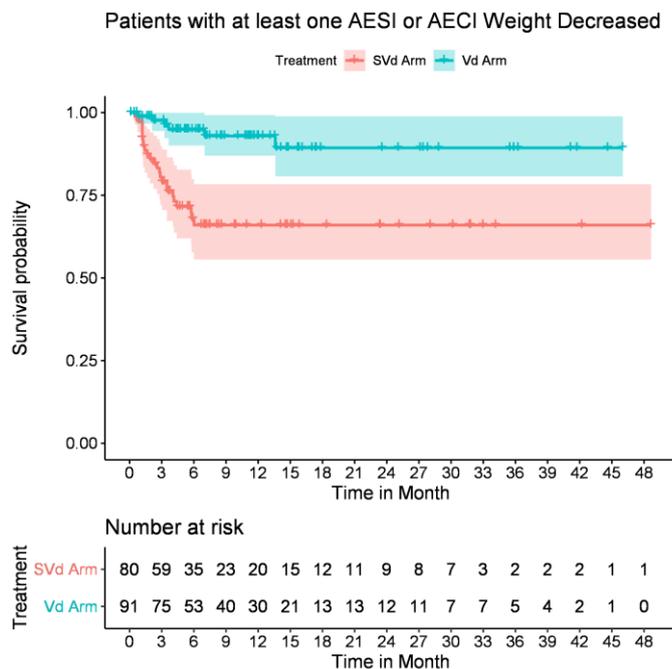


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

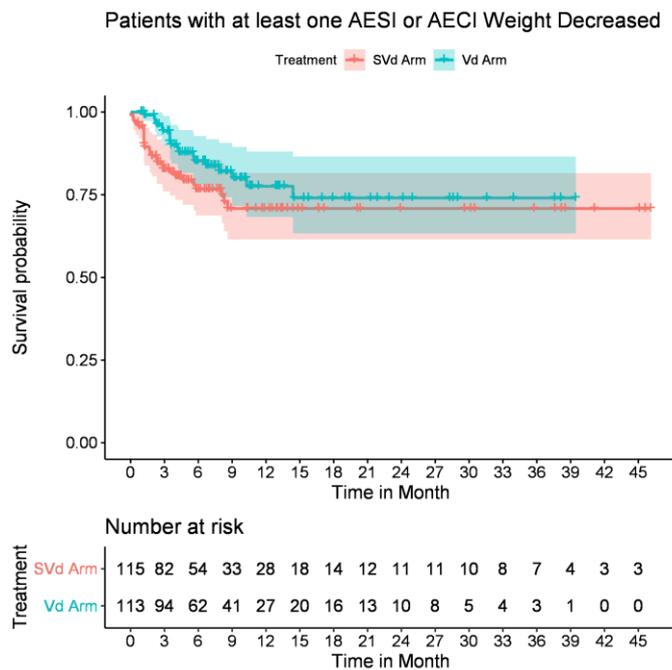


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht männlich

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

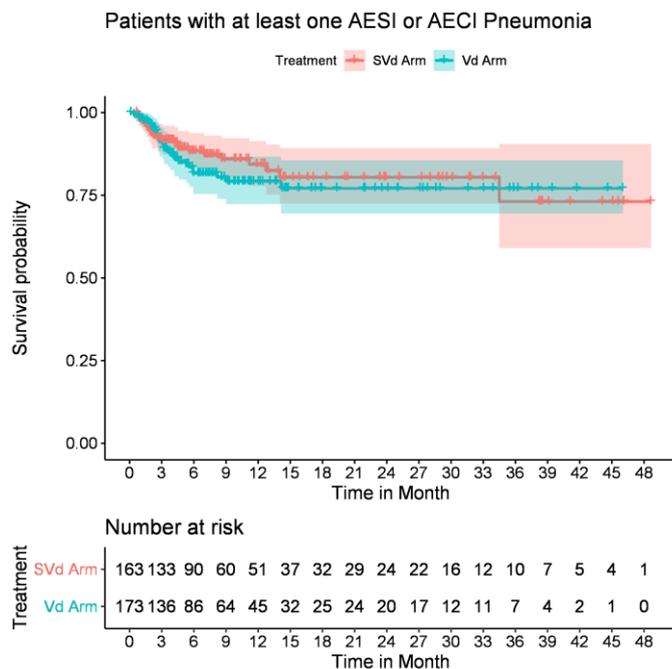


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Pneumonie Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

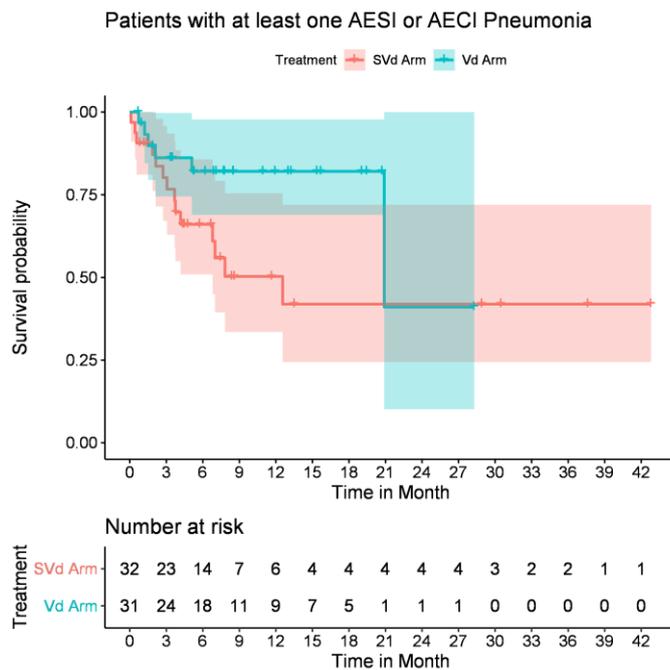


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Pneumonie Subgruppenanalyse ISS-Stadium III

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

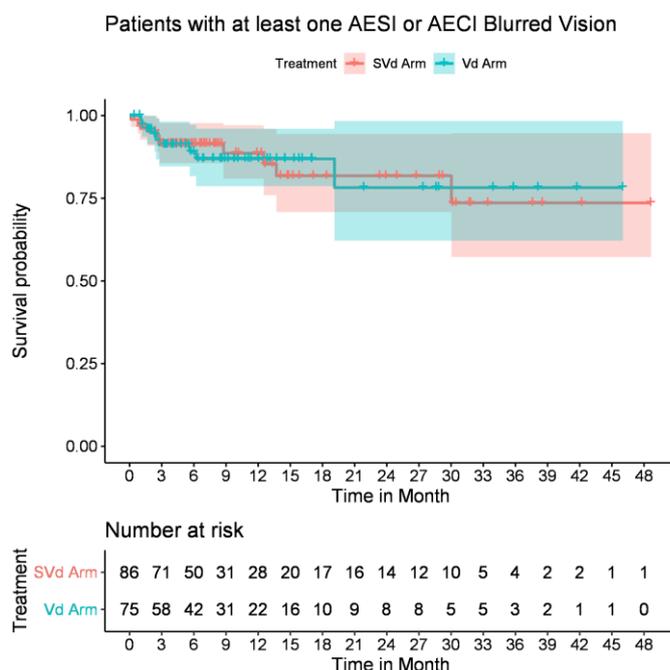


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

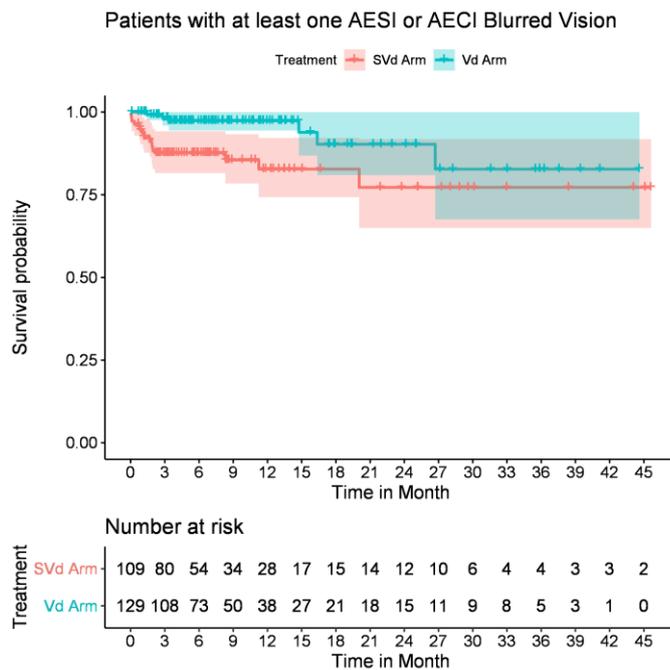


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

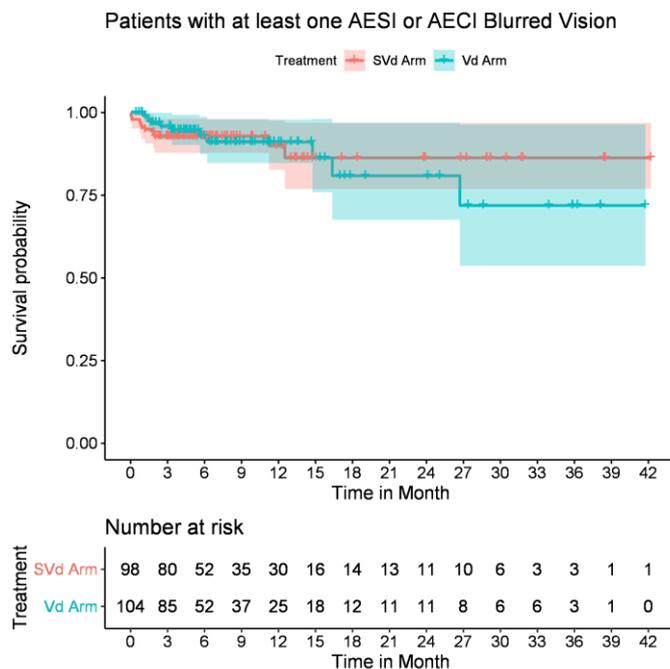


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

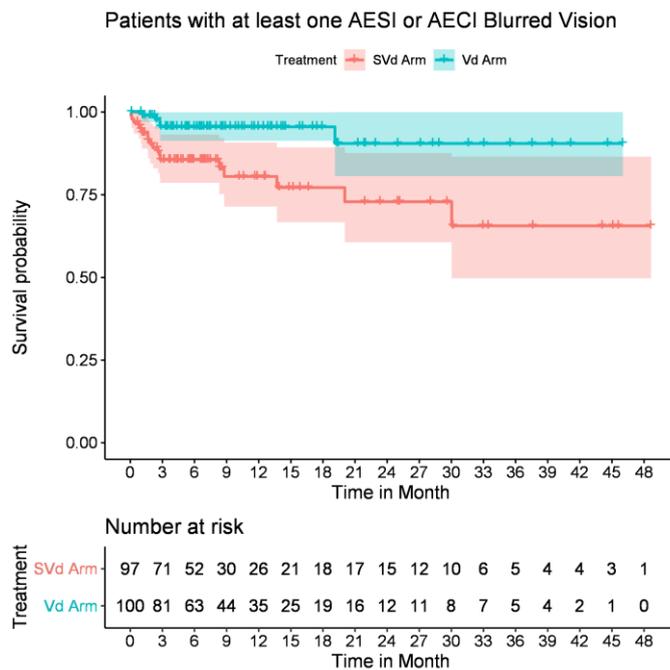


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI getrübe Sicht Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

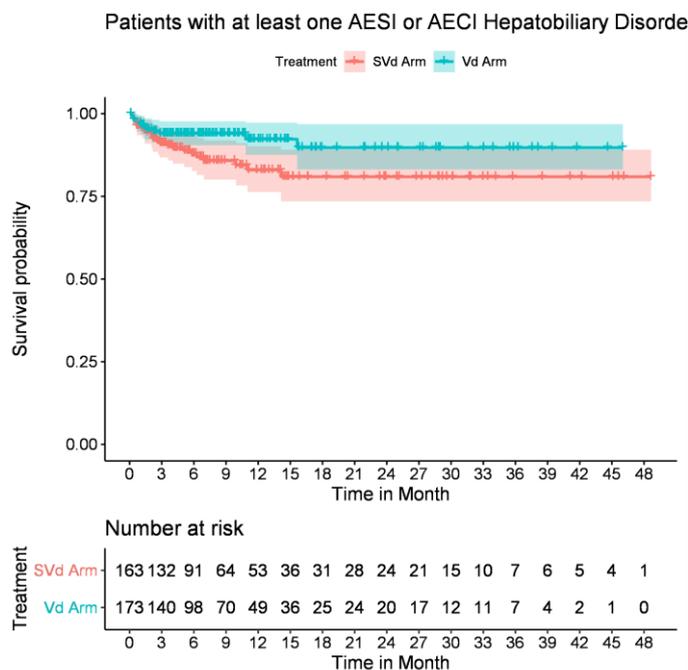


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Hepatobiliäre Störungen Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

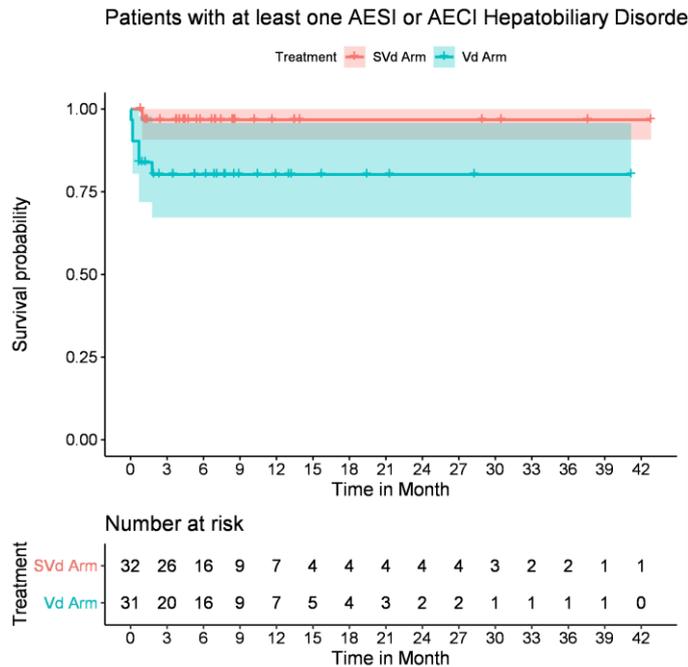


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven zum AESI Hepatobiliäre Störungen Subgruppenanalyse ISS-Stadium III

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

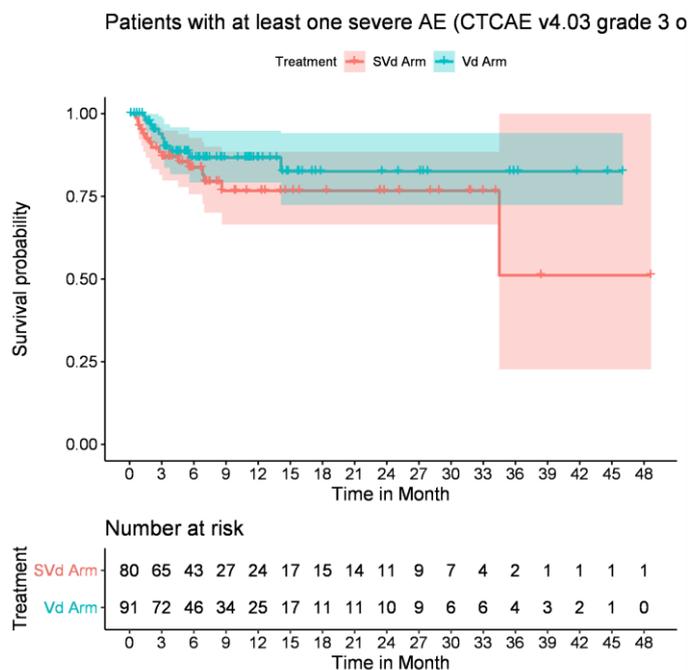


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

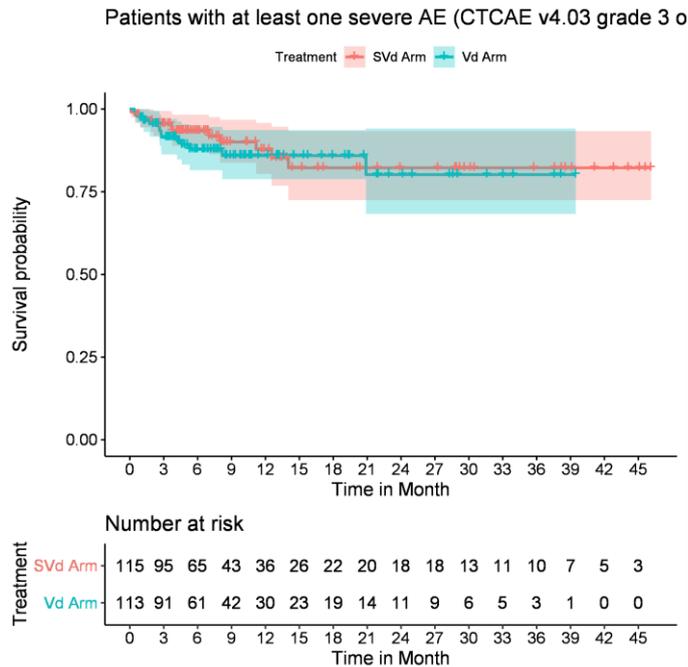


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Geschlecht männlich

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

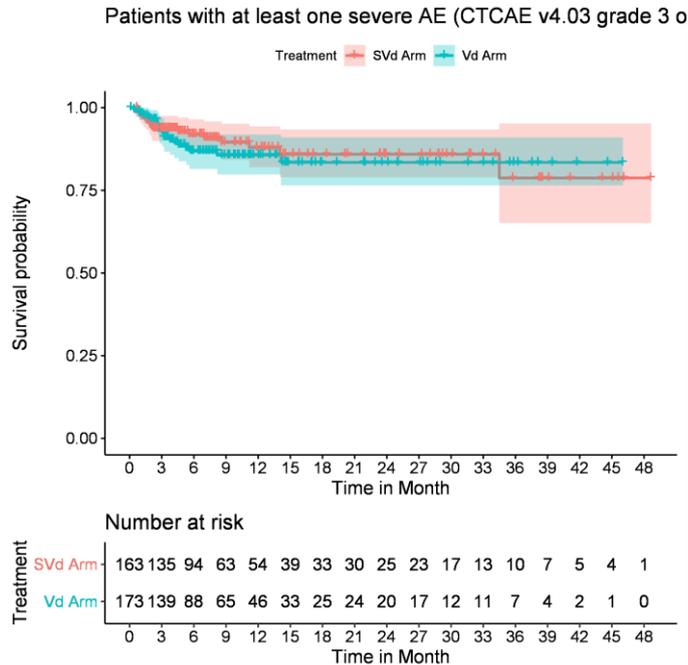


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Region nach ISS-Stadium I oder II

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

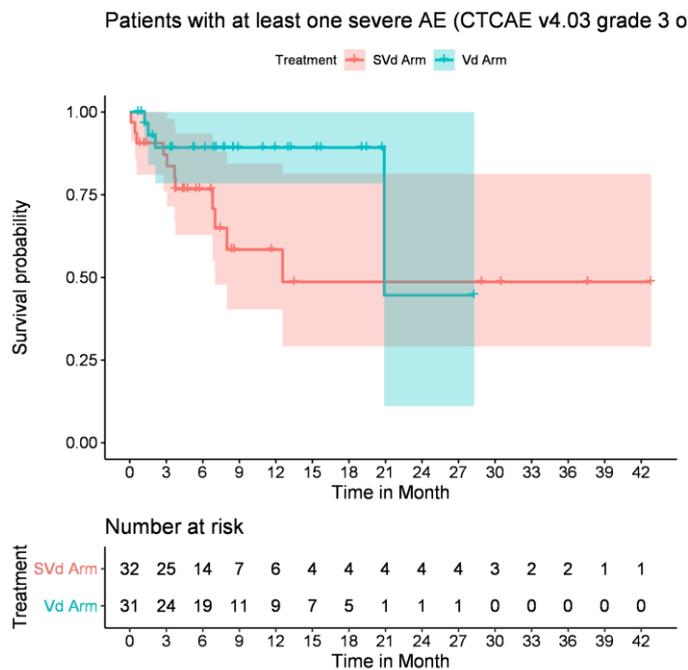


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven zum schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) AESI Pneumonie Subgruppenanalyse Region nach ISS-Stadium III

SVD: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse für UE nach SOC und PT

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Asthenie unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Asthenie unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Region (SAP)¹	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0222	
Region 1	Patienten in der Subgruppe, N	18	17
	Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (11,1)	0 (0,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	16 (88,9)	17 (100,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	NA [NA; NA]; NA	
Region 2	Patienten in der Subgruppe, N	61	64
	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (18,0)	15 (23,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	50 (82,0)	49 (76,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,80 [0,36; 1,78]; 0,5843	
Region 3	Patienten in der Subgruppe, N	47	53
	Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (31,9)	2 (3,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	32 (68,1)	51 (96,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [10,61; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	7,18 [1,62; 31,85]; 0,0026	
Region 4	Patienten in der Subgruppe, N	69	70
	Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (30,4)	10 (14,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	48 (69,6)	60 (85,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [24,15; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,30 [1,07; 4,95]; 0,0281	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
¹ Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Neutropenie unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0261	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	86	75
	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (19,8)	1 (1,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	69 (80,2)	74 (98,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	15,98 [2,11; 120,99]; 0,0003	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	109	129
	Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (10,1)	10 (7,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	98 (89,9)	119 (92,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,32 [0,55; 3,12]; 0,5325	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Altersgruppe	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0333	
< 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	86	75
	Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (33,7)	7 (9,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	57 (66,3)	68 (90,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,11 [1,78; 9,51]; 0,0004	
≥ 65 Jahre	Patienten in der Subgruppe, N	109	129
	Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (37,6)	3 (2,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	68 (62,4)	126 (97,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [11,53; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	19,72 [6,09; 63,89]; < 0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Appetit vermindert unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0439	
Nicht-Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	34	42
	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (50)	7 (16,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	17 (50)	35 (83,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	4,27 [1,25; NA]	NA [21,52; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,39 [1,70; 11,33]; 0,0010	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	161	162
	Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (32,9)	3 (1,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	108 (67,1)	159 (98,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	20,57 [6,41; 65,95]; < 0,0001	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Untersuchungen PT Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Geschlecht	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0111	
Weiblich	Patienten in der Subgruppe, N	80	91
	Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (30,0)	6 (6,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	56 (70,0)	85 (93,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	6,12 [2,45; 15,28]; < 0,0001	
Männlich	Patienten in der Subgruppe, N	115	113
	Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (23,5)	19 (16,8)
	Zensierte Patienten, n (%)	88 (76,5)	94 (83,2)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,49 [0,82; 2,69]; 0,1891	

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Gewicht erniedrigt unabhängig vom Schweregrad	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Augenerkrankungen PT Katarakt unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Katarakt unabhängig vom Schweregrad		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
PI-Vortherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0297	
Nein	Patienten in der Subgruppe, N	48	47
	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (25)	7 (14,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	36 (75)	40 (85,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	26,91 [13,83; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,32 [0,5; 3,44]; 0,5735	
Ja	Patienten in der Subgruppe, N	147	157
	Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (21,1)	7 (4,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	116 (78,9)	150 (95,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	25,82 [17,41; NA]	NA [41,20; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	5,36 [2,35; 12,23]; < 0,0001	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PI: Proteasominhibitor; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: PT Anämie schwer		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Anzahl Myelom-Vortherapien	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0494	
> 1	Patienten in der Subgruppe, N	98	104
	Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (22,5)	9 (8,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	76 (77,6)	95 (91,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,91 [1,33; 6,38]; 0,0053	
1	Patienten in der Subgruppe, N	97	100
	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (10,3)	11 (11,0)
	Zensierte Patienten, n (%)	87 (89,7)	89 (89,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,90 [0,38; 2,14]; 0,8120	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen schwer		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Geschlecht	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0075	
Weiblich	Patienten in der Subgruppe, N	80	91
	Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (45,0)	14 (15,4)
	Zensierte Patienten, n (%)	44 (55,0)	77 (84,6)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	10,91 [7,79; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	4,27 [2,14; 8,51]; < 0,0001	
Männlich	Patienten in der Subgruppe, N	115	113
	Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (25,2)	22 (19,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	86 (74,8)	91 (80,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [28,09; NA]	NA [NA; NA]

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen schwer		N = 195	N = 204
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,27 [0,73; 2,22]; 0,3959	
ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0176	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	163	173
	Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (29,5)	32 (18,5)
	Zensierte Patienten, n (%)	115 (70,6)	141 (81,5)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	34,50 [25,23; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,59 [1,01; 2,50]; 0,0423	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	32	31
	Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (53,1)	4 (12,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	15 (46,9)	27 (87,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	7,00 [3,75; NA]	20,90 [20,90; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	10,77 [2,37; 48,81]; 0,0002	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT		SVd-Studienarm	Vd-Studienarm
Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort schwer		N = 195	N = 204
Abstammung	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0477	
Nicht-Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	34	42
	Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (26,5)	8 (19,1)
	Zensierte Patienten, n (%)	25 (73,5)	34 (81,0)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [9,26; NA]	NA [20,57; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,49 [0,54; 4,15]; 0,4409	
Europäisch	Patienten in der Subgruppe, N	161	162
	Patienten mit Ereignis, n (%)	41 (25,5)	8 (4,9)
	Zensierte Patienten, n (%)	120 (74,5)	154 (95,1)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	5,42 [2,52; 11,64]; < 0,0001	

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort schwer	SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts schwer mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts schwer		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
ISS-Stadium	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0179	
Stadium I oder II	Patienten in der Subgruppe, N	163	173
	Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (19,6)	4 (2,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	131 (80,4)	169 (97,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	8,45 [2,98; 24,01]; < 0,0001	
Stadium III	Patienten in der Subgruppe, N	32	31
	Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (9,4)	3 (9,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	29 (90,6)	28 (90,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,76 [0,14; 4,16]; 0,7536	
PI-Vortherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0483	
Nein	Patienten in der Subgruppe, N	48	47
	Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (20,8)	5 (10,6)
	Zensierte Patienten, n (%)	38 (79,2)	42 (89,4)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [33,77; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,12 [0,70; 6,48]; 0,1768	
Ja	Patienten in der Subgruppe, N	147	157
	Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (17,0)	2 (1,3)
	Zensierte Patienten, n (%)	122 (83,0)	155 (98,7)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	13,32 [3,15; 56,26]; < 0,0001	

Subgruppenanalyse UE nach SOC und PT Ereignis: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts schwer		SVd-Studienarm N = 195	Vd-Studienarm N = 204
Bortezomib-Vorthherapie	Interaktions-p-Wert der Subgruppe	0,0367	
Nein	Patienten in der Subgruppe, N	61	62
	Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (19,7)	6 (9,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	49 (80,3)	56 (90,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [33,77; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	2,25 [0,82; 6,21]; 0,1068	
Ja	Patienten in der Subgruppe, N	134	142
	Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (17,2)	1 (0,7)
	Zensierte Patienten, n (%)	111 (82,8)	141 (99,3)
	Mediane Zeit bis Ereignis [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI]; p-Wert	24,66 [3,33; 182,78]; < 0,0001	
Finaler Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System; n: Anzahl Werte; N: Gesamtzahl Patienten; NA: Nicht Auswertbar; PI: Proteasominhibitor; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason			

Aus der Subgruppenanalyse ergeben sich signifikante Interaktions-p-Werte für folgende UE nach SOC und PT:

- UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Asthenie
 - Region SAP: Für Patienten aus den Regionen 3 und 4 ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten aus der Regionen 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Region 1 ist die Analyse nicht auswertbar.
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie
 - Altersgruppe: Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Appetit vermindert

- Altersgruppe: Für die Patienten beider Subgruppen (< 65 Jahre und \geq 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor.
- Abstammung: Für die Patienten beider Subgruppen (nicht-europäische und europäische Abstammung) ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor.
- SOC Untersuchungen PT Gewicht erniedrigt
 - Geschlecht: Für weibliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für männliche Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- SOC Augenerkrankungen PT Katarakt
 - PI-Vortherapie: Für Patienten mit PI-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ohne PI-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Schwere UE nach SOC und PT
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie
 - Anzahl Myelom-Vortherapien: Für Patienten mit > 1 Myelom-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit 1 Myelom-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - Geschlecht: Für weibliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für männliche Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - ISS-Stadium: Für beide Subgruppen (Patienten mit ISS-Stadium I und II, sowie Patienten mit ISS-Stadium III) ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor.
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - Abstammung: Für Patienten europäischer Abstammung ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten nicht-europäischer Abstammung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- ISS-Stadium: Für Patienten mit ISS-Stadium I oder II ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten mit ISS-Stadium III zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- PI-Vortherapie: Für Patienten mit PI-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ohne PI-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Bortezomib-Vortherapie: Für Patienten mit Bortezomib-Vortherapie ergibt sich ein signifikanter Nachteil durch Selinexor, für Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für alle weiteren UE nach SOC und PT ergeben sich keine signifikanten Interaktions-p-Werte.

Nachfolgend werden die KM-Kurven der Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppenanalysen zu UE nach SOC und PT dargestellt. Sofern aufgrund zu geringer Ereigniszahlen die Cox-Regression nicht interpretierbar ist, werden keine KM-Kurven dargestellt. Dies betrifft PT Asthenie Subgruppe Region 1 nach SAP.

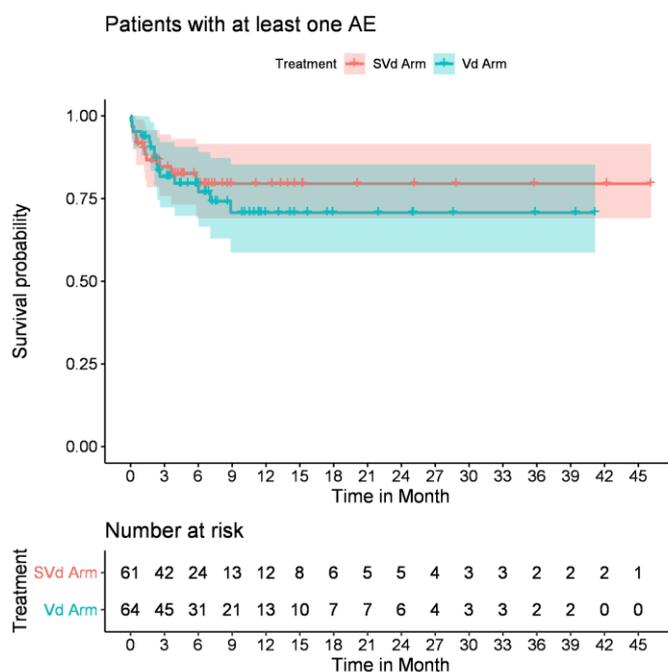


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Asthenie Subgruppenanalyse Region 2 nach SAP

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

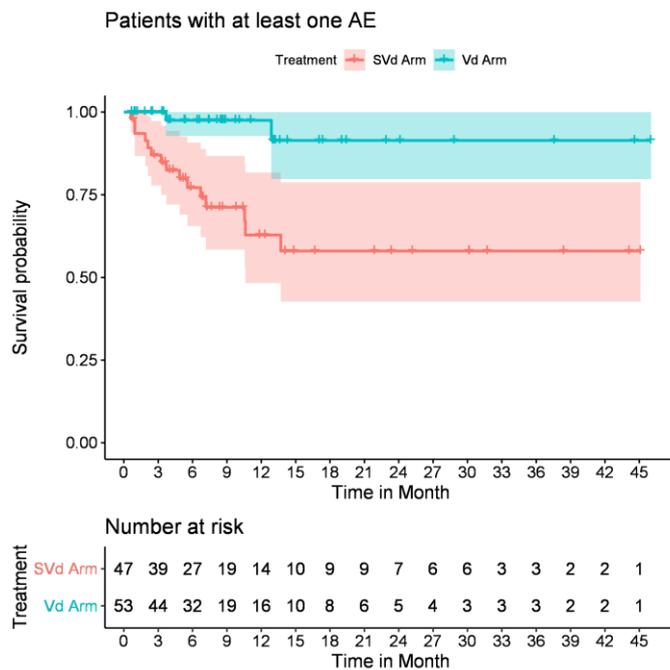


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Asthenie Subgruppenanalyse Region 3 nach SAP

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

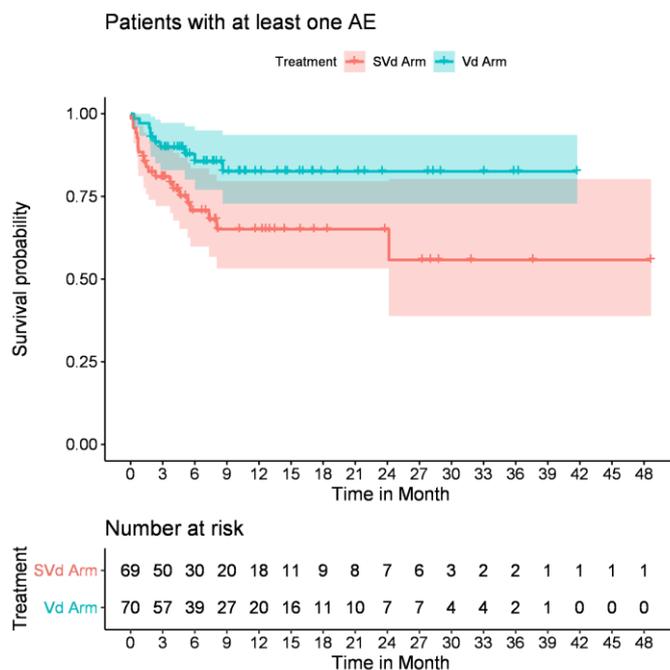


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Asthenie Subgruppenanalyse Region 4 nach SAP

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

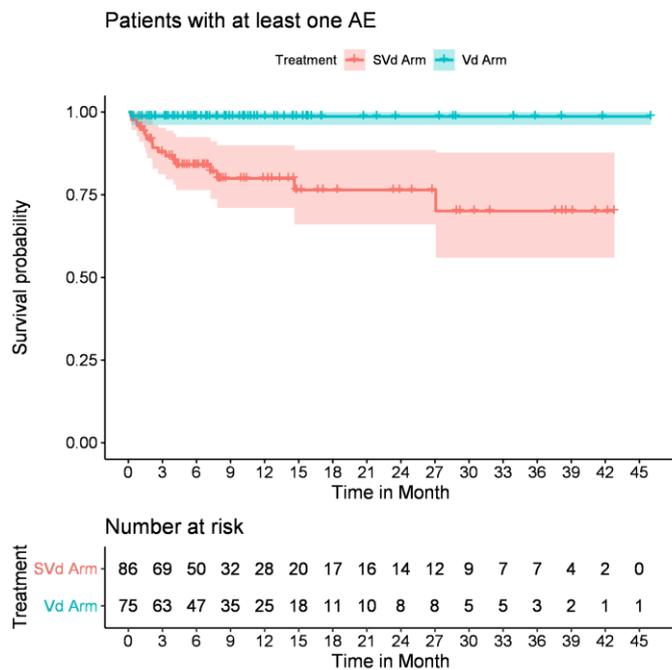


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Neutropenie Subgruppenanalyse Alter < 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

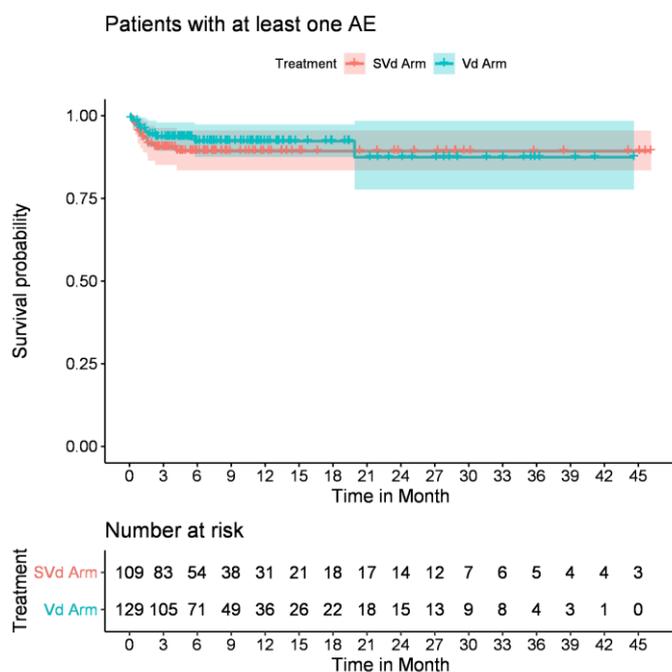


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Neutropenie Subgruppenanalyse Alter ≥ 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

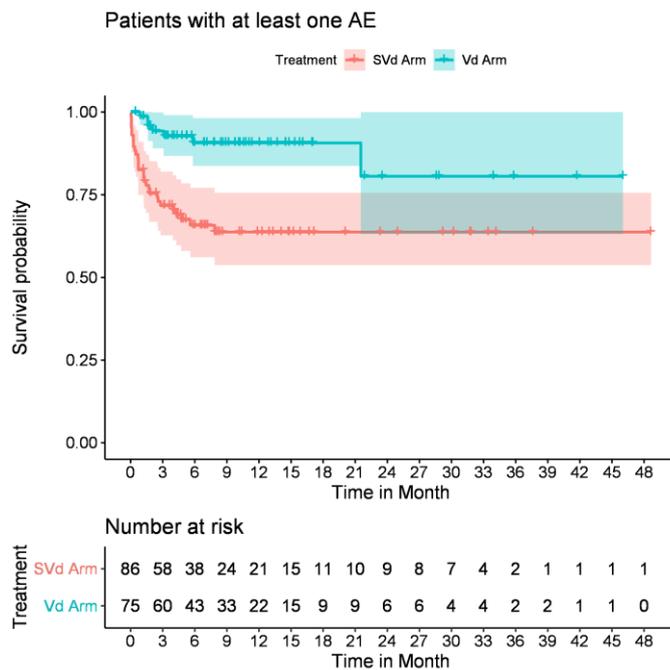


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe < 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

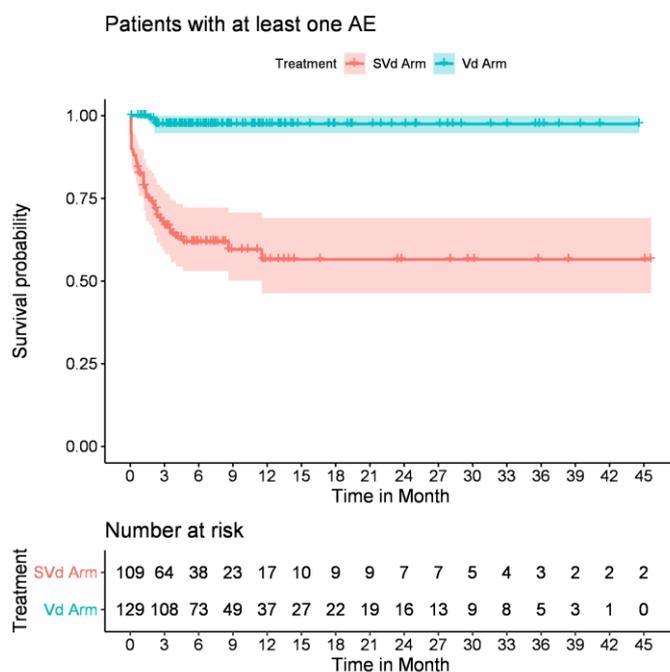


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥ 65 Jahre
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

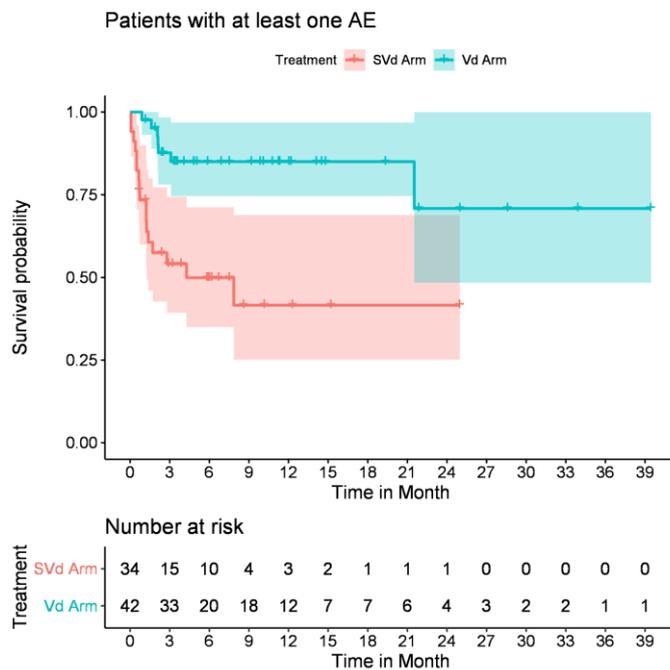


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

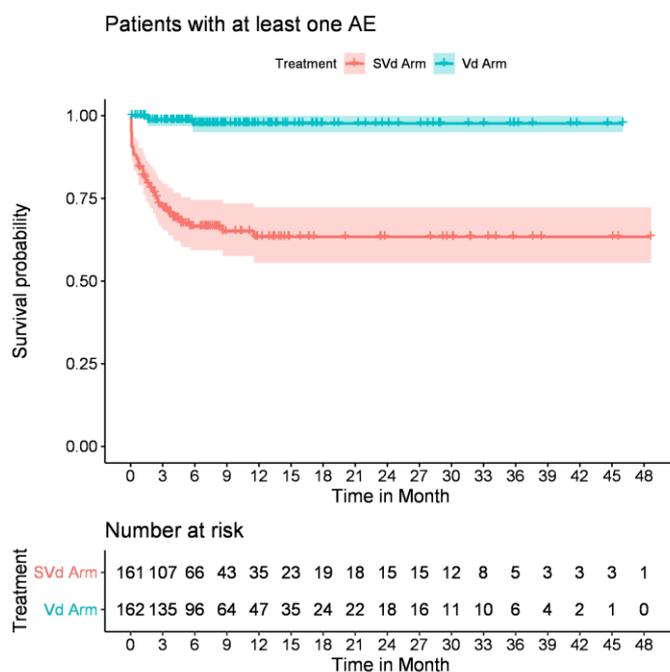


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Appetit vermindert Subgruppenanalyse Abstammung europäisch
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

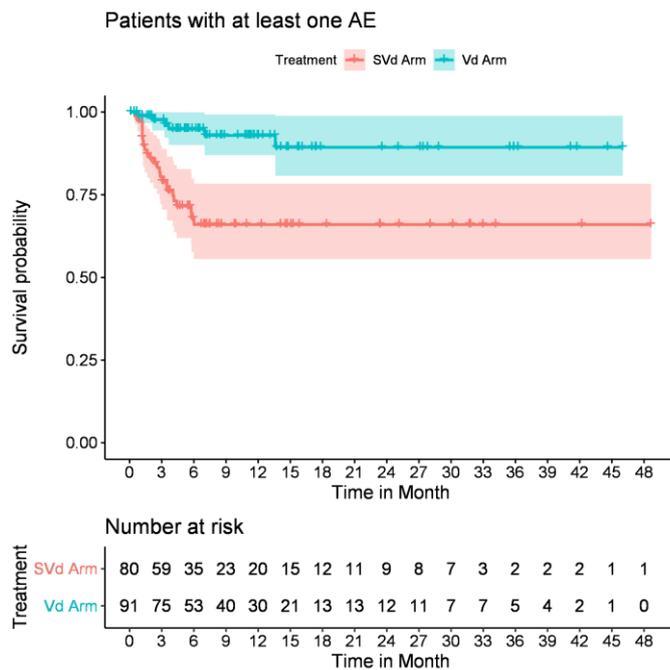


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

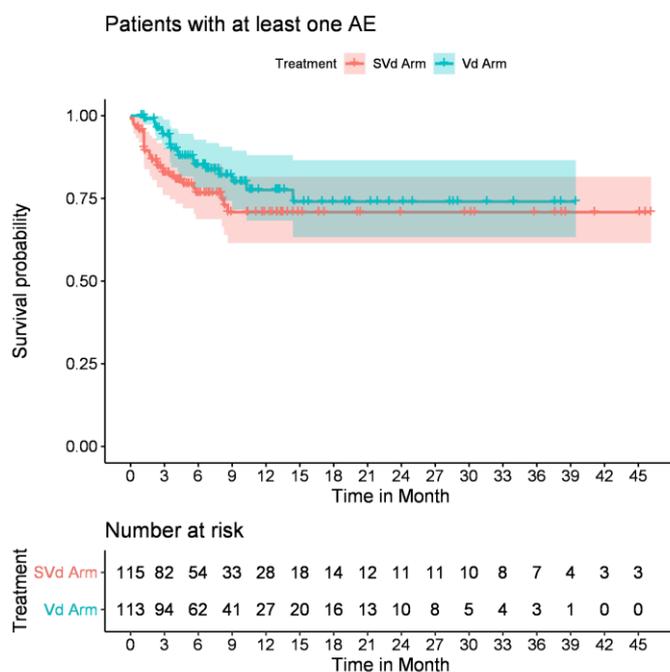


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Gewicht erniedrigt Subgruppenanalyse Geschlecht männlich
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

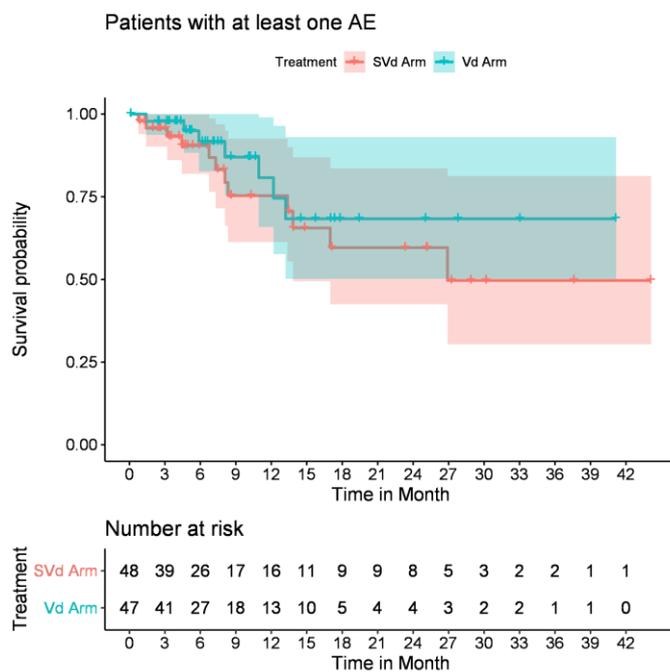


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Katarakt Subgruppenanalyse PI-Vortherapie nein
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

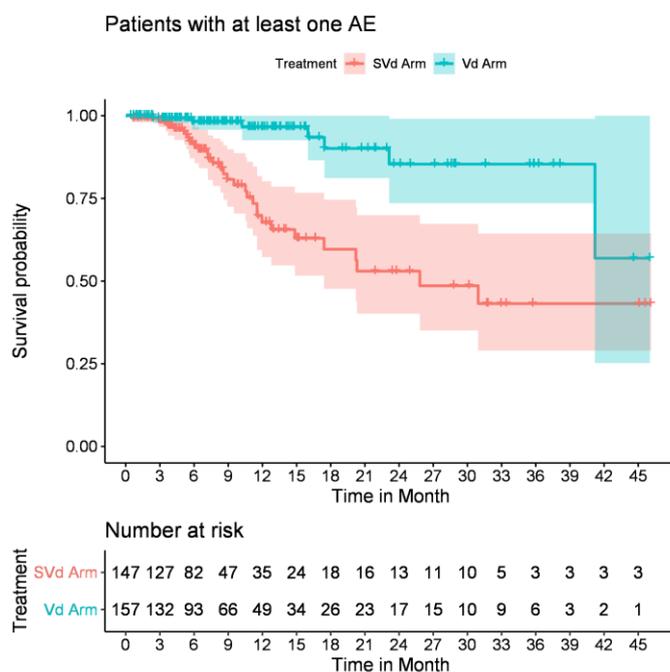


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven zu UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, PT Katarakt Subgruppenanalyse PI-Vortherapie ja
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

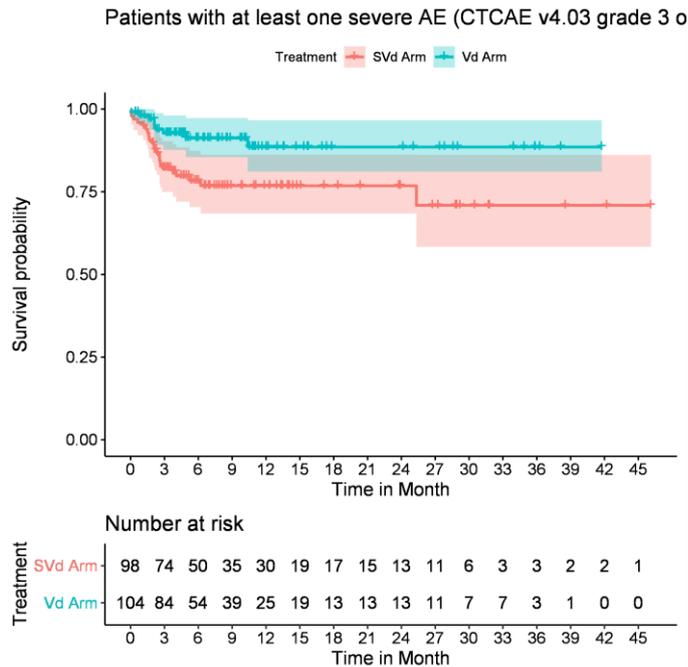


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, PT Anämie Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien > 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

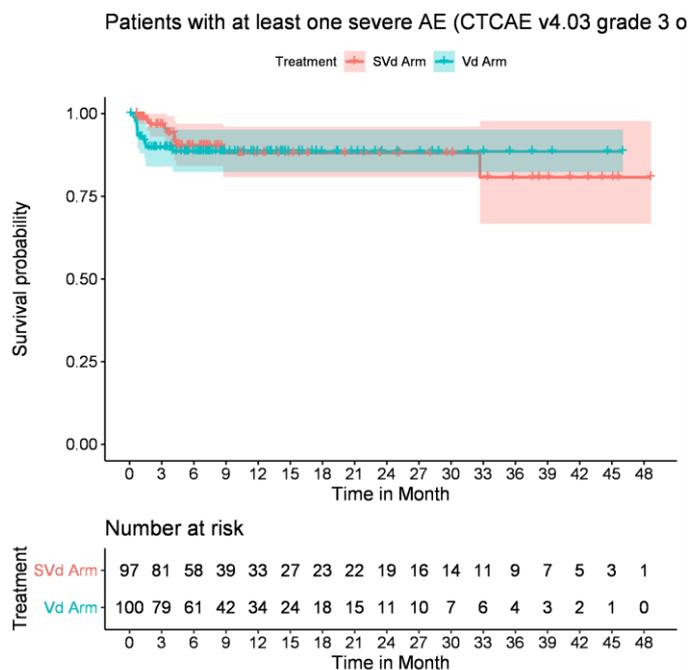


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, PT Anämie Subgruppenanalyse Anzahl Myelom-Vortherapien 1
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

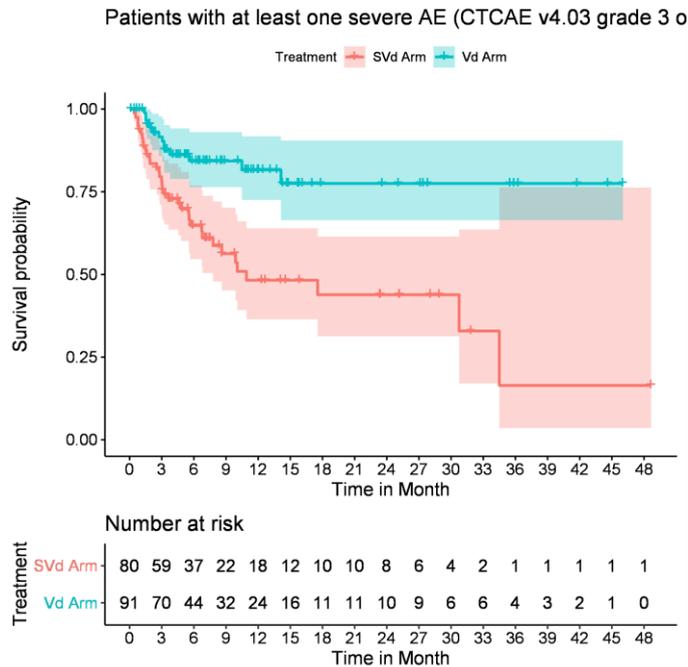


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse Geschlecht weiblich

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

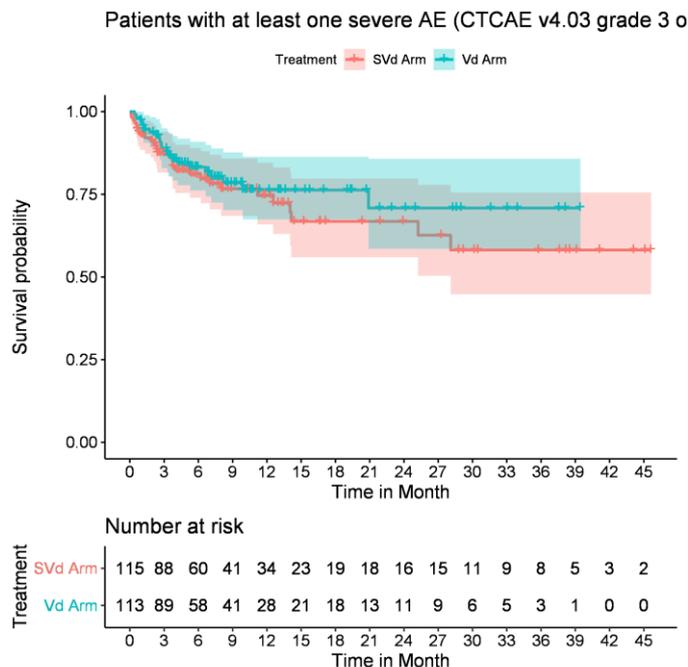


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse Geschlecht männlich

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

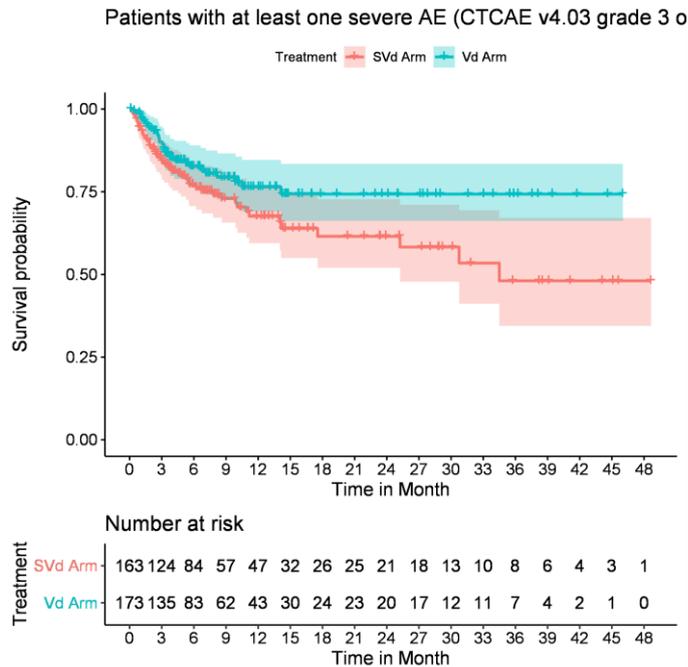


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse ISS-Stage I oder II

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

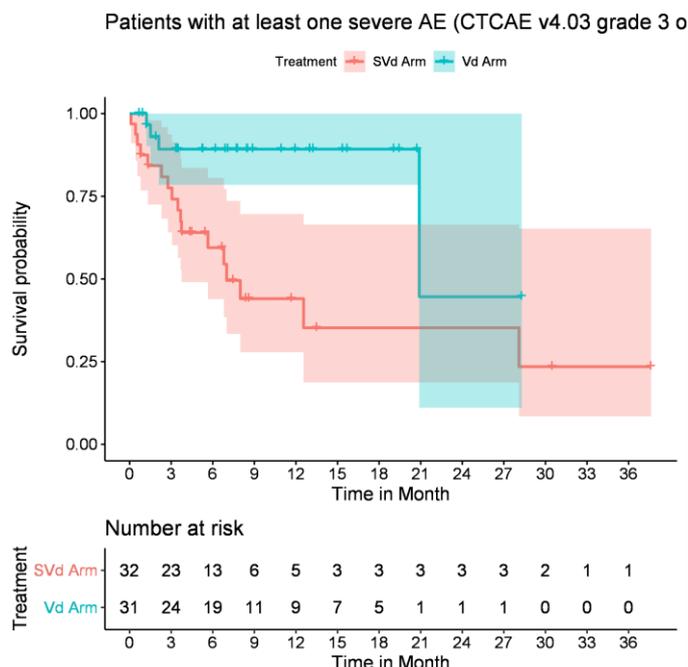


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Subgruppenanalyse ISS-Stadium III

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

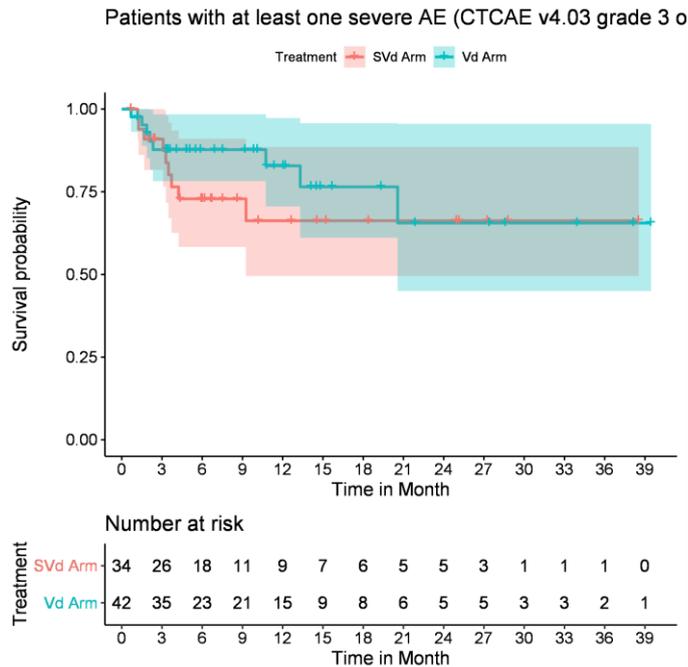


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 Subgruppenanalyse Abstammung nicht-europäisch
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

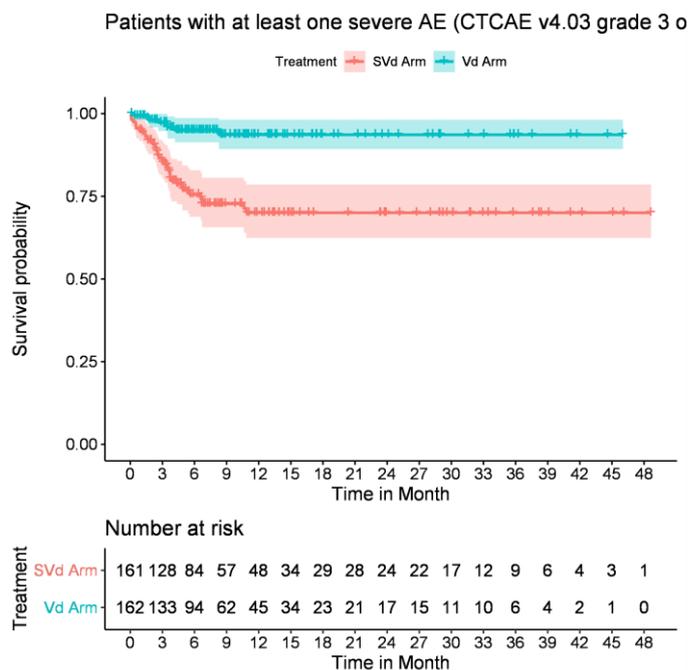


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 Subgruppenanalyse Abstammung europäisch
 SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

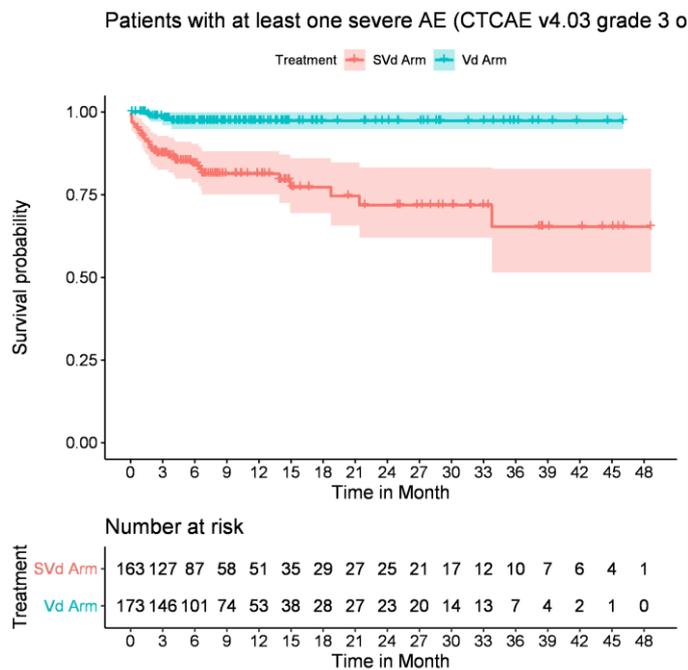


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse ISS-Stadium I oder II

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

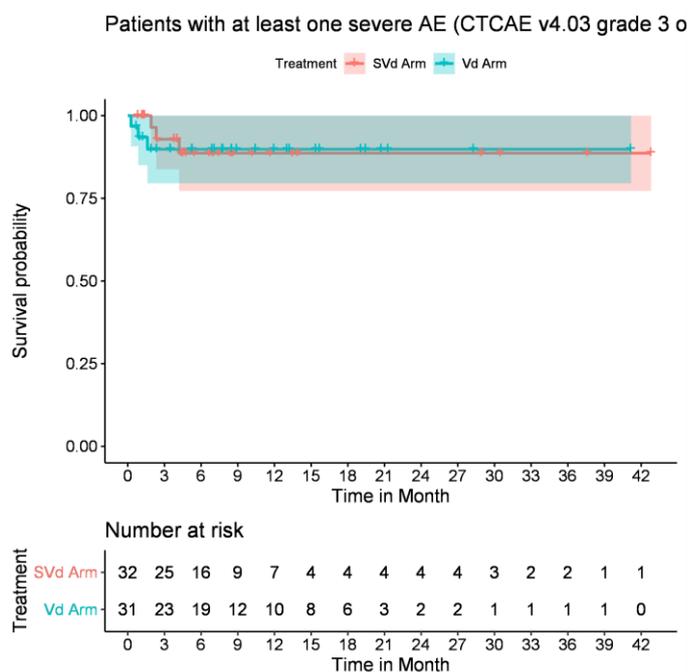


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse ISS-Stadium III

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

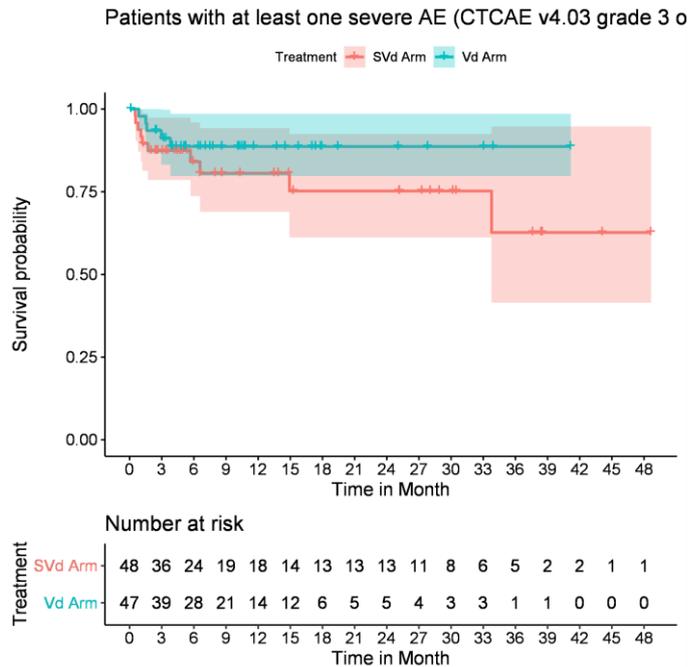


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse PI-Vortherapie nein

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

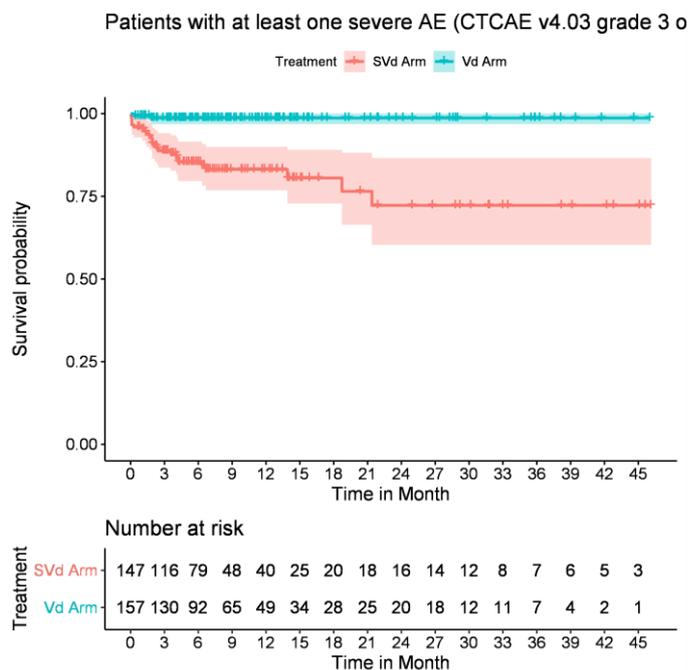


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse PI-Vortherapie ja

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

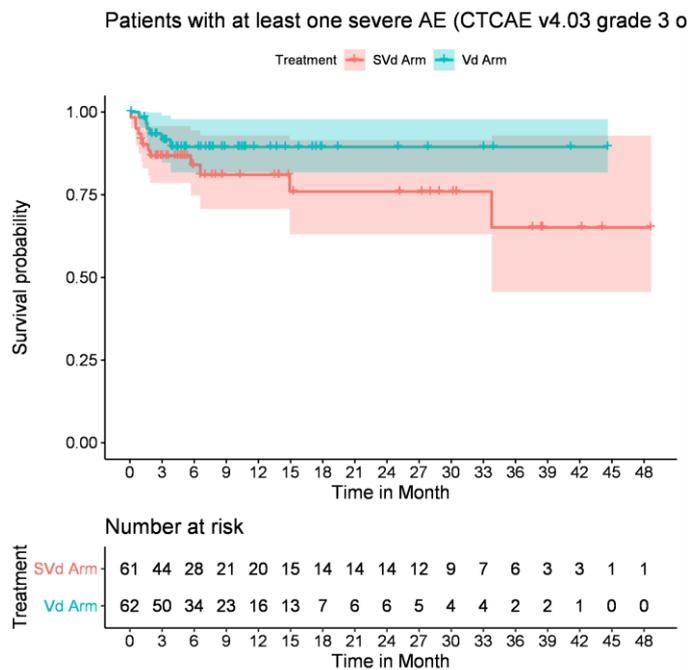


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie nein

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

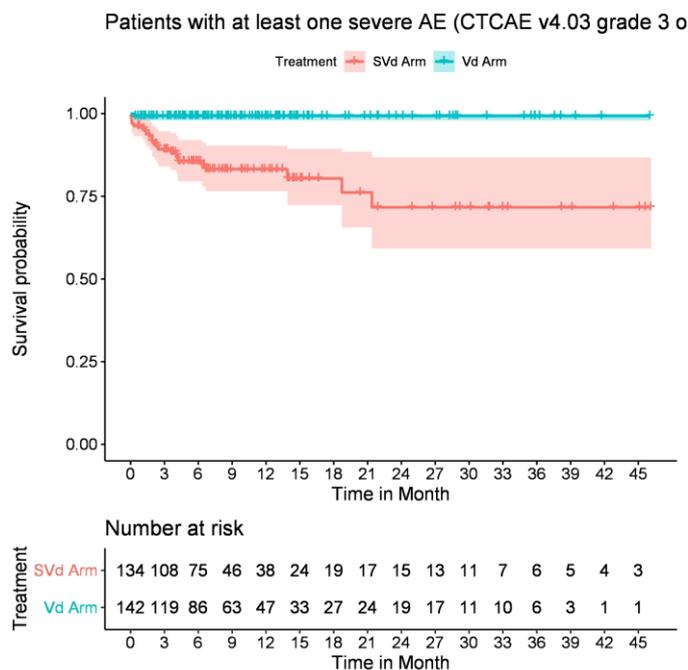


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren (CTCAE v4.03 Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Subgruppenanalyse Bortezomib-Vortherapie ja

SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

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).

BOSTON

- Studienberichte: [56, 57]
- Publikationen: [43-49]
- Studienregistereinträge: [50-54]

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 4-137: 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 4-138: 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 4-139: 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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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 4-141: 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 4-142: 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 Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <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 4-144: 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 4-145: 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.

4.3.2.2.3.2 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*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor wurde mit BOSTON eine RCT (Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV) eingeschlossen. Entsprechend den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 sind die Daten der eingeschlossenen Studie BOSTON aufgrund der Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation geeignet. Außerdem sind insbesondere die Ergebnisse zur Subgruppe mit der Region EU/GB/NA repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die im Dossier dargestellte Datenlage erlaubt somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Selinexor gegenüber der zVT Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die mittlere Gesamtbeobachtungsdauer betrug zum finalen Wirksamkeits-Datenschnitt 15.02.2021 ca. 19 Monate für beide Studienarme (SVd: 19,4; Vd: 19,1), zum finalen Sicherheits-Datenschnitt 05.06.2022 ca. 21,5 Monate (SVd: 21,7; Vd: 21,4) und war somit ausreichend lang, um den Zusatznutzen von Selinexor zu beurteilen. In die Studie wurden insgesamt 402 Patienten entsprechend des Anwendungsgebiets von Selinexor eingeschlossen. Trotz des offenen Studiendesigns der Studie BOSTON war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig. Die Studienqualität wird insgesamt als hoch bewertet. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete und sonstige durch die subjektive Wahrnehmung des Patienten beeinflusste Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns zwar als hoch eingestuft, allerdings können valide Aussagen abgeleitet werden.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft der herangezogenen Studie BOSTON somit hoch und damit für eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selinexor geeignet, sodass die Aussagekraft der Nachweise mit der Kategorie „Hinweis“ bewertet werden.

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.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selinexor ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Bei den Fragebögen und den UE wird nur auf ausgewählte Punkte eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 für die umfassende Ergebnisdarstellung).

Tabelle 4-148: Ausmaß des Zusatznutzens von Selinexor 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

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 ≥ 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 ≥ 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>			

Mortalität

Das OS war in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen ähnlich. Der Effekt von Selinexor wurde in der Analyse der Gesamtpopulation aber möglicherweise unterschätzt. Zum einen wurden Patienten aus dem Vd-Studienarm, die zur Behandlung mit Selinexor wechselten (Crossover), entsprechend des ITT-Prinzips für den Vd-Studienarm ausgewertet. Im RPSFT-Modell zur Adjustierung des Crossovers ergibt sich ein numerischer OS-Vorteil für Selinexor (Ψ : Psi, Effektschätzer des RPFST-Modells [95 %-KI]: -0,21[-0,58;0,27]; $p = 0,3411$). Zum anderen zeigte sich ein OS-Vorteil für Patienten mit Selinexor-Dosisreduktion gegenüber Patienten im Vd-Studienarm (HR (Hazard Ratio) [95 %-KI (Konfidenzintervall)]: 0,72 [0,49; 1,06]; $p = 0,0908$). Im RPSFT-Modell zur Adjustierung des Crossovers ist dieser OS-Vorteil signifikant (Ψ [95 %-KI]: -0,41 [-0,73; 0,06]; $p = 0,0425$). Erklärbar ist der Vorteil im OS durch die längere Therapiedauer mit Selinexor, die bei einer Dosisreduktion möglich ist. Durch die längere Therapiedauer (Median: mit Dosisreduktion 7,6 Monate; ohne Dosisreduktion 4,1 Monate) profitierten Patienten anhaltender von der Wirksamkeit von Selinexor.

Des Weiteren zeigte sich in der Subgruppe Region nach Versorgungskontext Europäische Union inkl. Großbritannien und Nordamerika (EU/GB/NA) ein OS-Vorteil von SVd gegenüber Vd. Diese Subgruppe umfasst die Patienten, bei denen eine größtmögliche Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Gegenteilig ist anzunehmen, dass Patienten, die der Subgruppe Region EU/GB/NA nicht angehören (RoW: Rest of World, Rest der Welt),

einen erheblich abweichenden Versorgungsstandard im Vergleich zu Deutschland haben. So ist davon auszugehen, dass Patienten in Ländern mit weniger starken Gesundheitssystemen nicht nach einem vergleichbaren Versorgungsstandard hinsichtlich innovativer und hochwirksamer Folgetherapien, wie sie in westlichen Ländern der Region EU/GB/NA verfügbar sind, behandelt wurden. Da nahezu jeder Patient mit einem Multiplen Myelom eine Folgetherapie erhält, haben diese einen großen Einfluss auf das OS. Folglich muss die Betrachtung des OS zwingend aufgeschlüsselt nach relevantem Versorgungskontext erfolgen. In der Subgruppe Region EU/GB/NA wurde das Mortalitätsrisiko durch Selinexor signifikant um 36 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]; $p = 0,0330$). Die Auswertung zur Adjustierung des Crossovers mit dem RPSFT-Modell bestätigt diesen signifikanten OS-Vorteil zugunsten SVd.

Fazit zur Mortalität

Patienten, die mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden, zeigten in der Gesamtpopulation der BOSTON zwar ein ähnliches Mortalitätsrisiko, dennoch konnte das Risiko zu versterben durch die Selinexor-Dosisreduktion gegenüber Vd reduziert werden. Auch lagen in der Subgruppe zur Region, die dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommt, signifikante Vorteile von SVd gegenüber Vd vor. Im Vergleich zu Vd ergibt sich somit eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. In der Endpunktkategorie Mortalität besteht daher ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT. Durch den Einfluss der Dosisreduktion und aufgrund der Effektmodifikation durch den Versorgungskontext lässt sich dieser Zusatznutzen anhand der vorliegenden Daten der Studie BOSTON jedoch nicht quantifizieren.

Morbidität

Das Ansprechen verbessert sich durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason deutlich. Die Zeit bis zur Progression, einer nachfolgenden Therapie oder Tod konnte mit Selinexor signifikant um knapp ein Drittel verlängert werden (PFS: von 9,5 Monate auf ca. 13,2 Monate; TTNT: von ca. 11 auf ca. 16 Monate). Die Gesamtresponserate konnte durch Selinexor um 21 % erhöht werden. Des Weiteren zeigte sich ein effektiveres, schnelleres, und dauerhafteres Ansprechen bei der Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur Behandlung mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Weiterhin reduziert die Gabe von Selinexor die PN-Symptomatik, die mit Schwäche, Taubheit und insbesondere Schmerzen in den Extremitäten verbunden ist und unter denen der Patient über Monate oder sogar für den Rest des Lebens leiden kann. Die Auswirkungen dieser Langzeittoxizitäten zeigten sich auch in der Auswertung des Fragebogens EORTC-QLQ-CIPN20, in dem die PN-Symptomlast für die Skala Sensorik im SVd-Studienarm gegenüber dem Vd-Studienarm signifikant reduziert war (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]; $p = 0,0092$).

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten bleibt bei der Behandlung mit Selinexor weitestgehend stabil. Die Auswertung der EQ-5D-VAS für die Patienten beider Studienarme der Studie BOSTON ergab einen vergleichbaren allgemeinen Gesundheitszustand, der im

Median bis zu 7 Monate und für die noch behandelten Patienten bis zu 3 Jahre stabil gehalten werden konnte.

Die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 ergab Vor- und Nachteile für SVd im Vergleich zu Vd in verschiedenen Symptomen, die aber unterschiedlich zu gewichten sind. Ein signifikanter Nachteil zeigte sich bei den gastrointestinalen Symptomen Übelkeit/Erbrechen (erhöhtes Risiko einer ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Symptomskala Übelkeit/Erbrechen oder Tod: HR [95 %-KI]: 2,00 [1,52; 2,63]; $p < 0,0001$). Entsprechend zeigte sich auch ein signifikanter Nachteil im Symptom Appetitverlust. Dem gegenüber steht der signifikante Vorteil bei dem Symptom Schmerz (HR: 0,73 [0,56; 0,94]; $p = 0,0157$). Die geringere Schmerzbelastung der Patienten ist auf die reduzierte PN-Symptomatik zurückzuführen, die mit Schmerzen verbunden ist. Da die durch PN hervorgerufenen Schmerzen die Patienten sehr langfristig belasten und die gastrointestinalen Symptome nur kurzfristig auftreten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5), ist ein Vorteil der Schmerz-Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich höher zu gewichten als ein Nachteil der gastrointestinalen Symptomatik.

Fazit zur Morbidität

Durch die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann ein im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason effektiveres, schnelleres und dauerhafteres Ansprechen erreicht werden. Gleichzeitig können langfristige, patientenrelevante Symptome, insbesondere die Periphere Neuropathie und die damit assoziierten Schmerzen zuverlässig minimiert und stabilisiert werden. Im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason ergibt sich daher eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapierlevanten Nutzens und damit zeigt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Selinexor gegenüber der zVT in der Endpunktkategorie Morbidität.

Lebensqualität

Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar moderat. Das patientenberichtete Befinden anhand der Funktionsskalen und der Skala globale Gesundheit/Lebensqualität des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 änderte sich nur wenig (geschätzte wöchentliche Änderungsraten maximal -0,1 Punkte/Woche). Die Funktionen blieben im Median bis zu 9 Monate (Physis: 9,4 Monate; Rollen und Soziales: 3,5 Monate; Emotionen: 5,6 Monate; Kognition: 4 Monate), die Lebensqualität bis zu 4 Monate stabil. Für die noch behandelten Patienten konnten Funktionen und Lebensqualität bis zu 3 Jahre aufrechterhalten werden. Es ist als Vorteil von Selinexor zu bewerten, dass die Hinzunahme einer dritten aktiven Wirksubstanz die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt.

Fazit zur Lebensqualität

In beiden Studienarmen zeigte sich eine vergleichbare und weitgehend stabile patientenberichtete Lebensqualität. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT nicht belegt.

Sicherheit

Im SVd-Studienarm traten in der Studie BOSTON UE unabhängig vom Schweregrad, sowie schwere und schwerwiegende UE häufiger auf als im Vd-Studienarm.

Wie erwartet traten insbesondere präspezifizierte AESI, wie hämatologische Ereignisse (Thrombozytopenie und Neutropenie), gastrointestinale und die Verfassung des Patienten betreffende Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen, Appetit vermindert und Gewicht erniedrigt), Katarakt, neurologische Toxizität und Ermüdung im SVd-Studienarm signifikant häufiger auf. Insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind aber vorwiegend von kurzer Dauer, reversibel und gut behandelbar. Unter anderem durch Dosisreduktionen von Selinexor konnten diese Nebenwirkungen ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit vermindert werden. So reduzierten sich die UE im Laufe der Therapie mit SVd, beispielsweise trat Übelkeit nach dem Zyklus 2 kaum noch auf. Trotz längerer Behandlungsdauer als in der Studie STORM (siehe Modul M4B) traten auch keine unerwarteten UE auf. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Patienten durch die UE überwiegend nicht gravierend beeinträchtigt wurden, da die Auswirkungen der UE sich kaum in der Auswertung der Fragebögen zur Morbidität oder Lebensqualität widerspiegelten (siehe beispielhaft die Auswertung Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30). Die UE im SVd-Studienarm führten auch nicht zu signifikant häufigeren Behandlungsabbrüchen als im Vd-Studienarm. Gleichzeitig können durch Dosisreduktionen von Selinexor ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit Nebenwirkungen vermindert werden.

Die PN ist von großer klinischer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet, da sie mit Schwäche, Taubheit und insbesondere Schmerzen in den Extremitäten verbunden ist, worunter Patienten über Monate oder sogar für den Rest des Lebens leiden können. Daher wurde eine eigene Analyse zu dem UE Periphere Neuropathie im Studienprotokoll zu BOSTON präspezifiziert, die alle PN Grad ≥ 2 umfasst. PN trat bei der Behandlung mit Selinexor in der Tat seltener auf. Bei Patienten im SVd-Studienarm bestand ein 39 % geringeres Risiko PN Grad ≥ 2 als UE zu erleiden als im Vd-Studienarm (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0022$).

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den für den Fragebogen EORTC-QLQ-CIPN20 gezeigten vorteilhaften Effekten durch Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Zugleich ist auch die signifikant geringere Schmerzbelastung (in der Symptomskala Schmerz des EORTC-QLQ-C30) auf das reduzierte Auftreten von PN zurückzuführen.

Fazit zur Sicherheit

Einerseits traten UE bei SVd im Vergleich zu Vd häufiger und frühzeitiger auf. Allerdings waren insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen vorwiegend von kurzer Dauer, reversibel und gut behandelbar. Gleichzeitig konnten durch Dosisreduktionen von Selinexor Nebenwirkungen ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit vermindert werden. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend nicht gravierend durch die UE beeinträchtigt wurden, da die Auswirkungen der UE sich kaum in der Auswertung der Fragebögen zur Morbidität oder Lebensqualität widerspiegelten. Die Behandlung mit SVd führte außerdem nicht zu signifikant höheren Behandlungsabbrüchen auf Grund von UE. Des

Weiteren zeigte die präspezifizierte Auswertung zu PN statistisch signifikante Vorteile. Diese haben im vorliegenden Anwendungsgebiet eine höhere Relevanz als die kurzfristigen und überwiegend gut handhabbaren Nebenwirkungen und werden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens höher gewichtet. In der Gesamtbetrachtung der UE ergibt sich daher im Vergleich zu Vd eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit zeigt sich ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zVT in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen ergaben signifikante Interaktions-p-Werte für verschiedene Subgruppen in den Endpunktkategorien. Wie bereits zum Gesamtüberleben erwähnt, zeigte sich insbesondere eine Effektmodifikation durch den Versorgungskontext. Die Subgruppe zur Region EU/GB/NA, die Patienten umfasst, bei denen eine größtmögliche Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist, zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben von SVd gegenüber Vd. Es ist davon auszugehen, dass Patienten in der Subgruppe zur Region RoW nicht nach einem dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden Standard, beispielsweise hinsichtlich verfügbarer innovativer und hochwirksamer Folgetherapien, behandelt wurden. Die Ergebnisse der OS-Subgruppenanalysen rechtfertigen daher für Patienten im deutschen Versorgungskontext einen Zusatznutzen für Selinexor.

Die Effektmodifikation durch den Versorgungskontext erklärt auch den Nachteil im OS in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre und den Vorteil für Patienten \geq 65 Jahre durch die Behandlung mit Selinexor. Der Anteil von jüngeren Patienten < 65 Jahre ist in der Subgruppe zur Region EU/GB/NA im Gegensatz zur Subgruppe RoW viel geringer (EU/GB/NA: 31,76 %; RoW: 54,42 %). Daher geht die Diskrepanz bei der Subgruppe zum Alter aus der regionalen Altersverteilung hervor, sodass keine direkte Kausalität zwischen dem Patientenalter und der Wirksamkeit von Selinexor besteht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Selinexor

Das Multiple Myelom ist eine der häufigsten hämatoonkologischen Erkrankungen. Verursacht wird das Multiple Myelom durch die Infiltration des Knochenmarks mit entarteten klonalen Plasmazellen, welche komplette oder inkomplette Ig sekretieren [1]. Die Symptome der Erkrankung beginnen zunächst mit Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Fieber und führen im weiteren Krankheitsverlauf zu einer Störung der Hämatopoese mit Anämie, Fatigue und erhöhter Infektanfälligkeit. Des Weiteren kommt es über verschiedene Mechanismen zum Knochenabbau, zu Knochenläsionen, Knochen-schmerzen und Knochenbrüchen, sowie zur Beeinträchtigung der Kalziumhomöostase und weiteren Endorganschäden.

In den letzten 10 Jahren konnten deutliche Fortschritte durch die Einführung neuer Therapieoptionen (IMiD, PI und CD38-mAK) bei der Therapie des Multiplen Myeloms erreicht werden. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten wurde so von ca. 2,5 Jahren (vor dem Jahr 2000) auf 5 – 7 Jahren erhöht [2-4]. Es existiert allerdings weiterhin keine Therapie, die das Multiple Myelom heilen kann [5, 6]. Des Weiteren kommt es sehr häufig zu Rezidiven und das Auftreten

von Refraktäritäten beschränkt die Einsatzmöglichkeiten der verfügbaren Therapieoptionen. Aufgrund des Einsatzes von Kombinationstherapien bis zum Krankheitsprogress können schon in frühen Therapielinien Refraktäritäten gegenüber mehreren Wirkstoffklassen vorliegen.

Der Einsatz von Selinexor, als erstem von der Europäischen Kommission zugelassenen Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der XPO1-Inhibitoren, kann durch den gänzlich neuen Wirkmechanismus ab der Zweitlinientherapie den Refraktäritäten der Patienten entgegenwirken und stellt einen bedeutsamen Beitrag zur Therapielandschaft des Multiplen Myeloms dar. So wird Selinexor bereits in der aktuellen S3-Leitlinie, sowie in den Guidelines der EHA-ESMO und des National NCCN genannt [7-9].

Aufgrund der oralen Darreichungsform von Selinexor und der synergistischen Effekte mit Bortezomib kann ein innovatives Behandlungsregime mit reduzierter Bortezomib-Gabe eingesetzt werden. Im Vergleich zu anderen Bortezomib-haltigen Schemata wird der Therapieaufwand reduziert, da weniger Arzt- und Klinikbesuche nötig sind.

Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier zeigen, dass Selinexor in der Subgruppe EU/GB/NA, die dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommt, das Überleben signifikant verlängern kann. 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 SvD 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 eine dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom dar. Das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Verhältnis ist durch die Zulassungen der Europäischen Kommission und der FDA bereits bestätigt. Aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in der dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommenden Subgruppe gegenüber der zVT, der guten Ansprechrates sowie durch das effektive Verhindern der PN, besteht für Selinexor in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen und somit wird Selinexor eine wichtige Rolle in der Therapielandschaft bei der Behandlung des Multiplen Myeloms einnehmen.

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 4-149: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.	beträchtlicher Zusatznutzen

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 keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichende Studien oder weiterer Untersuchungen herangezogen.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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, Studienregister-einträge), 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. 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>.
2. Larocca A, Mina R, Gay F, Bringhen S, Boccadoro M (2017): Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget*; 8(36):60656-72.
3. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S (2016): Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*; 34(15_suppl)
4. Janssen-Cilag International (2016): DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Mai EK, Haas E-M, Lücke S, Löprrich M, Kunz C, Pritsch M, et al. (2018): A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*; 8(3):30.
6. Kazandjian D (2016): Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*; 43(6):676-81.
7. 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.
8. 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:

- 018/0350L [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
9. 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.
 10. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-285; Selinexor zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach einer Vortherapie - VERTRAULICH.
 12. 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.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (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.
 14. 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.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (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.
 16. 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.
 17. Sanchez L, Leleu X, Beaumont JL, Yu H, Hudgens S, Simonova M, et al. (2021): Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. *American Journal of Hematology*:1-4.
 18. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. (2012): Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*; 26(4):595-608.
 19. Laforgia M, Laface C, Calabrò C, Ferraiuolo S, Ungaro V, Tricarico D, et al. (2021): Peripheral Neuropathy under Oncologic Therapies: A Literature Review on Pathogenetic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*; 22(4):1-22.
 20. Selvy M, Kerckhove N, Pereira B, Barreau F, Nguyen D, Busserolles J, et al. (2021): Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma

- Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Frontiers in Pharmacology*; 12(621):1-12.
21. Bristol Myers Squibb (BMS) (2008): Thalidomide Celgene® 50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 2021 [Zugriff: 01.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 22. medac (2020): Bortezomib medac 2,5 mg; Fachinformation. Stand: 07/2021 [Zugriff: 20.09.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT (2016): Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood and lymphatic cancer: targets and therapy*; 6:37-47.
 24. Smith EML, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL (2013): Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Quality of Life Research*; 22(10):2787-99.
 25. 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>.
 26. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, et al. (2017): Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin-and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Supportive Care in Cancer*; 25(11):3537-44.
 27. Kieffer JM, Postma TJ, van de Poll-Franse L, Mols F, Heimans JJ, Cavaletti G, et al. (2017): Evaluation of the psychometric properties of the EORTC chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire (QLQ-CIPN20). *Quality of Life Research*; 26(11):2999-3010.
 28. Knoerl R, Gray E, Stricker C, Mitchell SA, Kippe K, Smith G, et al. (2017): Electronic versus paper-pencil methods for assessing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*; 25(11):3437-46.
 29. Smith EML, Haupt R, Kelly JP, Lee D, Kanzawa-Lee G, Knoerl R, et al. (2017): The Content Validity of a Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Patient-Reported Outcome Measure. *Oncol Nurs Forum*; 44(5):580-8.
 30. Smith EML, Knoerl R, Yang JJ, Kanzawa-Lee G, Lee D, Bridges CM (2018): In Search of a Gold Standard Patient-Reported Outcome Measure for Use in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Clinical Trials. *Cancer Control*; 25(1):1-10.
 31. Yeo F, Ng CC, Loh KWJ, Molassiotis A, Cheng HL, Au JSK, et al. (2019): Minimal clinically important difference of the EORTC QLQ-CIPN20 for worsening peripheral neuropathy in patients receiving neurotoxic chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*; 27(12):4753-62.
 32. Smith EML, Banerjee T, Yang JJ, Bridges CM, Alberti P, Sloan JA, et al. (2019): Psychometric Testing of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale Using Pooled Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization and Alliance for Clinical Trials in Oncology A151408 Study Data. *Cancer nursing*; 42(3):179-89.
 33. Postma TJ, Aaronson N, Heimans J, Muller M, Hildebrand J, Delattre J-Y, et al. (2005): The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *European journal of cancer*; 41(8):1135-9.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Niraparib. [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2226/2017-12-15_Nutzenbewertung-G-BA_Niraparib-D-331.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason). [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf.
37. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. JNCI: Journal of the National Cancer Institute; 85(5):365-76.
38. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, A B (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
39. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F (2011): Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. European Journal of Haematology; 87(4):330-7.
40. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. (2012): Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. European Journal of Cancer; 48(11):1713-21.
41. Wisløff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. (1996): Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. British Journal of Haematology; 92(3):604-13.
42. 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.
43. 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.

44. Auner HW, Gavriatopoulou M, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L, et al. (2021): Effect of age and frailty on the efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *American Journal of Hematology*; 96(6):708-18.
45. Mateos MV, Gavriatopoulou M, Facon T, Auner HW, Leleu X, Hajek R, et al. (2021): Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *Journal of Hematology and Oncology*; 14(1):1-5.
46. Richard S, Chari A, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L, et al. (2021): Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. *American Journal of Hematology*; 96(9):1120-30.
47. Delimpasi S, Mateos MV, Auner HW, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Quach H, et al. (2022): Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal impairment: Subgroup analysis from the BOSTON study. *American Journal of Hematology*; 97(3):E83-E6.
48. Dolph M, Tremblay G, Gilligan AM, Leong H (2021): Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *JHEOR*; 8(2):26-35.
49. Dolph M, Tremblay G, Leong H (2021): Cost Effectiveness of Triplet Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM) Based on Results from the Phase III BOSTON Trial. *Pharmacoeconomics*; 39(11):1309-25.
50. 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>
51. 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
52. Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 version 4.0 17/August/2018 - 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 (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>
53. 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>

54. 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 (EUCTR2016-003957-14-BE). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-BE>
55. 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: 11.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939142>
56. Karyopharm Therapeutics Inc (2020): CLINICAL STUDY REPORT 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) - VERTRAULICH.
57. Karyopharm Therapeutics Inc (2021): CLINICAL STUDY REPORT KCP-330-023 Updated; 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) - VERTRAULICH
58. Karyopharm Therapeutics Inc (2018): CLINICAL STUDY PROTOCOL KCP-330-023 V4; 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) - VERTRAULICH.
59. European Medicines Agency (EMA) (2022): Group of variations including an extension of indication assessment report – 3rd Request for Supplementary Information – Procedure No. EMEA/H/C/005127/II/0001/G – Invented name: Nexpovio – VERTRAULICH.
60. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10-Jahresprävalenz bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de/>.
61. 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.
62. Delforge M, Raddoux J, Antonis C, Clement C, Kint N, Vanhellemont A, et al. (2022): Selinexor, Bortezomib and Dexamethasone: An Effective Salvage Regimen for Heavily Pretreated Myeloma Patients. *OncoTargets and Therapy*; 2022;15:243-50.
63. 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.
64. 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.

65. Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, Bahlis N, Vogl DT, Jakubowiak A, et al. (2020): Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials. *Leukemia*; 34(9):2430-40.
66. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2021): Onkopedia-Leitlinie - Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@@guideline/html/index.html>.
67. Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, Richardson PG, Siegel DS, Chari A, et al. (2022): Guidance for Use and dosing of Selinexor in Multiple Myeloma in 2021: Consensus From International Myeloma Foundation Expert Roundtable. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 22(7):e526-e31.
68. 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.
69. Al-Zubidi N, Gombos DS, Hong DS, Subbiah V, Fu S, Ahnert JR, et al. (2021): Overview of Ocular Side Effects of Selinexor. *The Oncologist*; 26(7):619-23.
70. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report Nexpovio, Procedure No. EMEA/H/C/005127/II/0001/G, Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexpovio-h-c-005127-ii-0001-g-epar-assessment-report_en.pdf.
71. Makker V, Perez-Fidalgo JA, Bergamini A, Spitz DL, Van Gorp T, Sehouli J, et al. (2022): Randomized phase III study of maintenance selinexor versus placebo in endometrial cancer (ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO): Impact of subgroup analysis and molecular classification. *Journal of Clinical Oncology*; 40(16_suppl):5511-.
72. 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.
73. Jagannath S, Facon T, Badros AZ, Levy M, Moreau P, Delimpasi S, et al. (2021): Clinical Outcomes in Patients (Pts) with Dose Reduction of Selinexor in Combination with Bortezomib, and Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma from the Boston Study. *Blood*; 138(Supplement 1):3793.
74. Karyopharm Therapeutics Inc (2020): STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Protocol KCP-330-023; Version: 3.0 - VERTRAULICH
75. 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.
76. Cockcroft DW, Gault MH (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*; 16(1):31-41.
77. Du Bois D, Du Bois EF (1916): Clinical calorimetry: a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*; XVII(6_2):863-71.
78. Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*; 317(17):1098.

79. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. (2017): Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*; 17(1):27-38.
80. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. (2016): Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*; 375(8):754-66.
81. Karyopharm Therapeutics Inc (2017): Randomisierungsplan BOSTON Trial Version 2.0 vom 06.10.2017 - VERTRAULICH.

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 ²¹] – 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

²¹ 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 [75]	
#	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 ²²	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

²² 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 [75]	
#	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 ²³	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

²³ 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 (<i>Trials</i>) 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 ²⁴	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.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

²⁴ Eine Suche erweitert um die Wortvarianten des Wirkstoffs Selinexor ATG-010 oder ONO 705 führte zu keinen weiteren Ergebnissen.

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](http://www.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

Nicht zutreffend.

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 4-150 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Bahlis NJ, Sutherland H, White D, Sebag M, Lentzsch S, Kotb R, et al. (2018): Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Blood</i> ; 132(24):2546-54.	A3
2	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): 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 (NCT04414475). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04414475	A3
3	Karyopharm Therapeutics Inc (2020): Selinexor, Dexamethasone and Bortezomib in Patients with Multiple Myeloma (EUCTR2020-000821-22-GR). URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000821-22-GR	A3
4	Karyopharm Therapeutics Inc (2015): KCP-330-017 - Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients (NCT02343042). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042 .	A3

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

Nicht zutreffend.

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 Registereinträge 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

#	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	A2
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
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 -	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT02831686). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831686	
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 \geq 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 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).	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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	A2
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: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02389543	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
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	A2
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

#	Quelle	Ausschlussgrund
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	A2
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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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	
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 -	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT04941937). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04941937	
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 I 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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(NCT02093403). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093403	
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 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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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	
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

#	Quelle	Ausschlussgrund
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
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

#	Quelle	Ausschlussgrund
84	Mamta Parikh (2021): UCDC#289 NCI-2021-02845 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) UCDC#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): HCl114354 - 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,	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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	
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 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	E2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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	
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 I 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).	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03955783	
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 I b 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	A2
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	E2
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): CQGO0401 - 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 -	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT02069730). Stand des Eintrags: 21.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02069730	
EU-CTR		
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	A3
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
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-	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	41). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001691-41	
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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	A2
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:	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	26.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000526-37	
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	E2
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 (SABL _e): 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	A2
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	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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	
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
WHO ICTRP		
143	Antengene Corporation (2022): ATG-008&010-DLBCL-001 - An Open Label, Phase 2b 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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001691-41-GR	A2
148	Antengene Corporation (2022): ATG-010-B-NBL-002 - A Single-arm, Phase 2 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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05265975	A2
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.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201118	
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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006060-89-NO	A2
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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 (NCT05028348). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04998760	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04984330	A1
159	Jiangsu Province Hospital (7-19): - A real-world study on the efficacy and safety of selinexol 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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939142	E2
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877275	A2
166	Mamta Parikh (2021): P30CA093373 NCI-2021-02845 UCDC#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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854434	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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 - SABLe - WHO ICTRP (2020-006060-89). Stand des Eintrags: 01.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006060-89-DK	A2
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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04717700	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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: https://trialssearch.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://trialssearch.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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(ACTRN12620000843954). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000843954	
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	A3
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	A1
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	A3

#	Quelle	Ausschlussgrund
	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000821-22-GR	
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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349098	A1
197	Karyopharm Therapeutics Inc. (2020): 2020-001411-25-AT XPORT-COV-100 - 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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001411-25-DE	A1
200	Australian Leukaemia 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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216329	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944057	A2
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	A6
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://trialssearch.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-	A6

#	Quelle	Ausschlussgrund
	JapicCTI-184037). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184037	
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	A2
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: 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

#	Quelle	Ausschlussgrund
221	Karyopharm Therapeutics Inc (2017): KCP-330-023 version 4.0 17/August/2018 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-Label Study Of Selinexor, Bortezomib, AND - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010561). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010561	E2
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212937	A2
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110562	E2
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://trialssearch.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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(NCT03071276). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-BE	E2
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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-HU	E2
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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE	A2
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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 ≥ 66 years. - WHO ICTRP (NTR5902). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Melphalan Before Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02780609). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780609	
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530476	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389543	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ICTRP (NCT02303392). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	
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	A3
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	A3
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	Gabraill Cancer Center Research (2014): GCC-003 - Investigator Initiated, Phase 2 Clinical Trial of Selinexor (KPT-330) for the Treatment of Poorly Differentiated	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Lung and Gastroenteropancreatic Tumors - WHO ICTRP (NCT02250885). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250885	
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://trialssearch.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 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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178436	A2

#	Quelle	Ausschlussgrund
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://trialssearch.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 (NCT02138786). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138786	A1
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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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://trialssearch.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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ICTRP (NCT02069730). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069730	
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	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ICTRP (ISRCTN40571019). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40571019	

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

Nicht zutreffend.

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 4-151 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 4-151 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BOSTON

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Hauptziel</p> <p>Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm hinsichtlich des PFS, basierend auf der IRC-Beurteilung.</p> <p>Nebenziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR (\geq PR), basierend auf der IRC-Beurteilung ○ Auftreten von PN Grad \geq 2 ○ Patientenanzahl mit \geq VGPR, \geq CR, \geq sCR und MRD-negativ bei CR/sCR-Patienten ○ OS ○ DOR • ORR nur für die SVdX-Behandlung (ORR1) • PFS nur für die SVdX-Behandlung (PFS1) • Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm, die nach SVd/Vd/SVdX/SdX eine weitere Behandlung erhalten haben, hinsichtlich TTNT • Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm hinsichtlich TTR • Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm, die nach SVd/Vd/SVdX/SdX eine weitere Behandlung erhalten haben, hinsichtlich PFS während der ersten Behandlung nach SVd/Vd/SVdX (PFS2) • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung bei Patienten im SVd-Studienarm gegenüber Patienten im Vd-Studienarm • Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm hinsichtlich der Ergebnisse im EORTC-QLQ-CIPN20 <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der randomisierten Patienten im SVd-Studienarm gegenüber den Patienten im Vd-Studienarm hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS und ORR in Patientensubgruppen entsprechend R-ISS-Kriterien und ISS-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Studienabbruchrate ○ Lebensqualität, gemessen durch EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L • Korrelation der Inzidenz und Schwere von PN anhand der dokumentierten UE mit den QLQ-CIPN20-Ergebnissen • Beurteilung der Response auf die SdX-Behandlung <p>Pharmakokinetische Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Pharmakokinetik von Bortezomib und Selinexor für eine Subgruppe der in den Studienarmen randomisierten Patienten (d. h. SVd-Studienarm gegenüber Vd-Studienarm); Auswertung des Effekts der gleichzeitigen Gabe von Bortezomib und Selinexor auf den Bortezomib- bzw. Selinexor-Plasmaspiegel
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine 2-armige, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-3-Studie.</p> <p>Die Randomisierung in die Studienarme SVd und Vd erfolgte im Verhältnis 1:1.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PI-Vortherapie (ja / nein). • Anzahl Myelom-Vortherapien (1 / > 1). • R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss, basierend auf dem Screening-Ergebnis (R-ISS-Stadium III / R-ISS-Stadium I oder II). Wenn die für das R-ISS-Staging benötigten Serumlaktatdehydrogenase-Daten oder Daten für Chromosomenanomalien nicht verfügbar waren, wurden Patienten entsprechend ihres ISS-Stadiums zum R-ISS-Stadium zugeordnet. • Den 4 Regionen (Region 1: Kanada, USA; Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien; Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen; Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen der Methodik entsprechend Protocol Amendment 3, Version 4.0 (17.08.2018) (Studienbeginn [first patient dosed]: 07.06.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision der Definition „IRC-bestätigte PD“ und Änderung der Bezeichnung zu „IRC-PD-Bestätigung“ • Ergänzung von 8 berichteten Fällen des Tumorlyse-Syndroms während der Selinexor-Entwicklung ab Mai 2018 • Entfernung des α-Level-Splits zwischen PFS (0,02) und ORR (0,005) und Ergänzung der angenommenen exponentiellen Dropout-Rate von 0,65 % • Anpassung der Gesamtzahl der benötigten PFS-Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ für die finale Analyse von 284 auf 267, ○ für die Zwischenanalyse für die Neuschätzung der Stichprobengröße von 85 auf 81, ○ für die Zwischenanalyse für Futility oder Überlegenheit von 213 auf 201. • Revision der Basis für die Feststellung des R-ISS-Stadiums für die Stratifizierung der Randomisierung von „bei der ursprünglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myelom-Diagnose“ zu „bei Studieneinschluss, basierend auf den Screening-Ergebnissen“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer Ausnahme zu der Voraussetzung, dass Patienten bis zur IRC-PD-Bestätigung oder bis zum Studienabbruch in der Studie verbleiben. Die Ausnahme gilt ausschließlich für Patienten im Vd-Studienarm, die Bortezomib vor der IRC-bestätigten PD wegen signifikanter Toxizität beendet haben. • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 12 für Kontrazeption und Hinweise für Schwangerschaft und Stillzeit • Klärung wie Selinexor eingenommen werden soll und Entfernung der Vorgabe, dass Selinexor zu einer Mahlzeit eingenommen werden soll • Überarbeitung der Anleitung für verpasste Dosen der Studienbehandlung aus Protokoll- bzw. Studienbezogenen Gründen: 1) Voraussetzung 72 Stunden zwischen 2 aufeinander folgenden Bortezomib-Dosen und 2) Entfernen der Voraussetzung für 36 Stunden zwischen den Dosen • Aktualisierung der Anweisungen für die Begleitbehandlungen (zur Konsistenz mit der aktuellen klinischen Praxis) • Entfernen der Restriktion hinsichtlich des Alkoholkonsums an Studienbehandlungstagen • Ergänzungen in einem neuen Absatz: ein Teil des Knochenmark-Aspirats soll gesammelt werden, um Plasma, nicht-Tumor-CD138- und Tumor-CD138+-Zellfraktionen für weitere pharmakodynamische Tests zu isolieren • Entfernung der Einschränkung, dass Proben für die Pharmakokinetik nur in ausgewählten Untersuchungszentren in Nordamerika entnommen werden • Ergänzung des spezifischen Grading-Systems (American Optometric Association) für Katarakt/Linsentrübung • Ergänzung eines neuen Absatzes zur Klarstellung der Definition von Ereignissen, die nicht der Definition eines schwerwiegenden UE entsprechen • Änderung der Berichtsmethode zur Meldung von Überdosen, Missbrauch, Fehlanwendung, Medikationsfehlern und betrieblicher Exposition von Fax zu E-Mail • Änderung der Frist für die Meldung von Überdosis, Missbrauch, Fehlanwendung, Medikationsfehlern und betrieblicher Exposition von Ereignissen, die nicht UE oder SUE sind, von „sobald wie möglich“ zu „innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden“ • Entfernung der folgenden Aussage zur Analyse des sekundären Endpunktes ORR1: „Es wird erwartet, dass ca. 70 Patienten vom Vd-Studienarm zum SVdX-Studienarm wechseln werden. Diese Größe resultiert in 92 % Power, unter Annahme eines ORR1 von 25 % und eines 1-seitigen Typ-I Fehlers von 0,025.“ • Ergänzung von Details für die zytogenetische Chromosomenanalyse • Ergänzung der Definition der klinischen Progression für die primäre Analyse des PFS • Ergänzung der folgenden Sensitivitätsanalysen: Vergleich des PFS entsprechend Behandlung basierend auf der Bewertung des Prüfarztes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anpassung der Aufzählung der Endpunkte, sowie der Beschreibung der Analysen und der Begleitmedikation an den statistischen Analyseplan Redaktionelle Anpassung des Absatzes zur Sicherheit
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Ein- und Ausschlusskriterien wurden während des Screenings der Patienten beurteilt.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Histologisch bestätigtes Multiples Myelom mit entsprechend IMWG-Guideline nachweisbarer Erkrankung, definiert durch mindestens eins der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> M-Protein im Serum $\geq 0,5$ g/dl (> 5 g/l), nachgewiesen durch SPEP; oder für IgA-Myelome durch quantitative Serum-IgA-Levels, oder M-Protein-Exkretion im Urin ≥ 200 mg/24h, oder FLC im Serum ≥ 100 mg/l, sofern das FLC-Verhältnis im Serum auffällig ist (normales FLC-Verhältnis: 0,26 zu 1,65). Mindestens eine und nicht mehr als drei Myelom-Vortherapien. Eine Anfangstherapie inklusive Stammzelltransplantation und Konsolidierungs- bzw. Aufrechterhaltungs-Therapie wurde als eine Myelom-Vortherapie angesehen. Dokumentierter Beleg eines fortschreitenden Multiplen Myeloms (bestimmt durch den Prüfarzt, gemäß IMWG-Response-Kriterien) während oder nach der letzten Myelom-Therapie. Vortherapien mit Bortezomib oder anderen PI waren erlaubt, sofern alle folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> beste Response mit Bortezomib \geq PR und mit der letzten PI-Therapie (alleine oder in Kombination) \geq PR, und der Patient hat die Bortezomib-Behandlung nicht wegen einer \geq 3-Grad-Toxizität abgebrochen, und der Patient hatte mindestens ein 6-monatiges PI-behandlungsfreies Intervall vor C1D1 der Studienbehandlung. ECOG-Status 0, 1 oder 2. Eine schriftliche Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit föderalen, lokalen und Instituts-Richtlinien muss vorliegen. Alter ≥ 18 Jahre. Abklärung jeder klinisch signifikanten nicht-hämatologischen Toxizität vorhergehender Behandlungen bis Grad ≤ 1 an Tag C1D1. Patienten mit chronisch stabiler nicht-hämatologischer Toxizität Grad 2 können bei Einverständnis des medizinischen Monitors eingeschlossen werden. Adäquate Leberfunktion innerhalb von 28 Tagen vor C1D1: <ol style="list-style-type: none"> Gesamt-Bilirubin $< 1,5 \times$ ULN (Patienten mit Gilbert's Syndrom müssen ein Gesamt-Bilirubin von $< 3 \times$ ULN haben), und AST und ALT normal bis $< 2 \times$ ULN. Adäquate Nierenfunktion innerhalb von 28 Tagen vor C1D1: geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 20 ml/min; Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel [76]. Adäquate Blutbildungsfunktion innerhalb von 7 Tagen vor C1D1: WBC $\geq 1.500/\text{mm}^3$, absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dl und Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\text{mm}^3$ (für Patienten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei denen < 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen sind) oder $\geq 50.000/\text{mm}^3$ (für Patienten, bei denen ≥ 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen sind).</p> <p>a. Für Patienten, die blutbildende Wachstumsfaktoren, inklusive Erythropoietin, Darbepoetin, G-CSF, GM-CSF, und Thrombozytenstimulatoren (z. B. Eltrombopag, Romiplostim, oder Interleukin-11) erhalten, müssen zwischen Wachstumsfaktorgabe und Screening mindestens zwei Wochen liegen; während der Studie können sie Wachstumsfaktoren erhalten.</p> <p>b. Patienten müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – die letzte RBC-Transfusion ≥ 2 Wochen vor der Hämoglobin-Messung beim Screening erhalten haben, – die letzte Thrombozyten-Transfusion ≥ 1 Woche vor der Thrombozyten-Messung beim Screening erhalten haben. <p>Während der Studie können Patienten entsprechend der institutionellen Richtlinien klinisch indizierte RBC- und/oder Thrombozyten-Transfusionen erhalten.</p> <p>12. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest haben. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige männliche Patienten, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen während der Studie und bis 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung effektive Methoden der Schwangerschaftsverhütung verwenden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangene Exposition gegenüber SINE, inklusive Selinexor. 2. Vorangegangene behandlungsbedürftige Malignität oder Malignität mit Rezidiv-Evidenz während der letzten 5 Jahre vor der Randomisierung (außer nicht-melanomer Hautkrebs oder adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ). Krebserkrankungen ohne Rezidiv-Evidenz, die > 5 Jahre zuvor mit kurativer Absicht behandelt wurden, waren erlaubt. 3. Vorliegen jeder gleichzeitigen medizinischen Situation oder Erkrankung (z. B. unkontrollierte aktive Hypertension, unkontrollierte aktive Diabetes, aktive systemische Infektion), die mit der Studie interferieren kann. 4. Unkontrollierte aktive Infektionen, die die parenterale Gabe antibiotischer, antiviraler oder antifungizider Medikamente innerhalb einer Woche vor C1D1 erfordern. Patienten mit prophylaktischer Antibiotika-Medikamentierung oder mit einer kontrollierten Infektion innerhalb einer Woche vor C1D1 waren zulässig. 5. Aktive Plasmazell-Leukämie. 6. Dokumentierte systemische Leichtketten-Amyloidose. 7. Multiples Myelom, das auch das zentrale Nervensystem betrifft. 8. POEMS-Syndrom. 9. Rückenmarkskompression. 10. PN-Grad > 2 oder PN-Grad ≥ 2 mit Schmerzen zu Baseline, unabhängig davon, ob der Patient gegenwärtig eine medikamentöse Therapie erhält.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 11. Bekannte Intoleranz, Hypersensitivität oder Kontraindikation gegenüber Glukokortikoiden. 12. Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie oder jede andere Tumorbehandlung (inklusive Studienbehandlungen) ≤ 2 Wochen vor C1D1. Lokale Bestrahlungen eines einzelnen Bereichs ≥ 1 Woche vor C1D1 waren zulässig. Glukokortikoide innerhalb von 2 Wochen vor C1D1 waren zulässig. Patienten mit Langzeit-Glukokortikoiden während des Screenings brauchten keine Auswaschphase, mussten aber die Dexamethason-Dosis in der Studie tolerieren. 13. Vorgegangene autologe Stammzelltransplantation < 1 Monat oder allogene Stammzelltransplantation < 4 Monate vor C1D1. 14. Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (nach allogener Stammzelltransplantation) an C1D1. 15. Schwangere oder stillende Frauen. 16. Körperoberfläche $< 1,4 \text{ m}^2$ zu Baseline, berechnet nach der Dubois-[77] oder Mosteller-Formel [78] 17. Lebenserwartung < 4 Monate. 18. Größere Operation innerhalb 4 Wochen vor C1D1. 19. Aktive, instabile kardiovaskuläre Funktion: <ol style="list-style-type: none"> a. symptomatische Ischämie, oder b. unkontrollierte klinisch signifikante Störungen der Erregungsleitung (z. B. Patienten mit ventrikulärer Tachykardie unter Antiarrhythmika wurden ausgeschlossen; Patienten mit erste-Grad-Atrioventrikulärem Block oder asymptomatischem linksanteriorem Hemiblock/Rechtsschenkelblock wurden nicht ausgeschlossen), oder c. kongestive Herzinsuffizienz nach New York Heart Association Klasse ≥ 3 oder bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40 \%$, oder d. Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor C1D1. 20. Bekannte aktive HIV-Infektion oder HIV-seropositive Patienten. 21. Bekannte aktive Hepatitis A-, B- oder C-Infektion; oder Patienten, von denen bekannt ist, dass sie positiv für Hepatitis C-Virus-RNA oder Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigene sind. 22. Jede aktive gastrointestinale Fehlfunktion, die die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, beeinträchtigt, oder jede aktive gastrointestinale Fehlfunktion, die mit der Absorption der Studienbehandlung interferieren könnte 23. Jede aktive, schwerwiegende psychiatrische, medizinische oder andere Situation, die nach Meinung des Prüfarztes die Compliance oder die Fähigkeit zur schriftlichen Einverständniserklärung beeinträchtigt. 24. Kontraindikationen für eine der erforderlichen begleitenden Medikamente oder unterstützenden Maßnahmen. 25. Patienten, die unwillig oder nicht in der Lage sind, das Protokoll (inklusive der Bereitstellung von 24h-Urin-Proben für die UPEP zu den gegebenen Zeitpunkten) einzuhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	Die multizentrische Studie wurde an 123 (von 165 vorgesehenen) Prüfzentren in 21 Ländern durchgeführt. Die Länder wurden in 4 Regionen gruppiert: Region 1: Kanada, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Region 2: Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien Region 3: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Polen Region 4: Bulgarien, Indien, Rumänien, Russland, Serbien, Ukraine.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierungsschemata</p> <p>Interventionsgruppe / SVd-Studienarm: Je 35-Tage-Zyklus (= 5-Wochen-Zyklus):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Selinexor: 100 mg orale Dosierung (5 Tabletten á 20 mg) an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich) ○ Bortezomib: 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich in den ersten 4 Wochen des 5-Wochen-Zyklus) ○ Dexamethason: 20 mg oral an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30 je Zyklus (d. h. 2 × wöchentlich) <p>In keinem Fall durfte die Selinexor-Dosis von 70 mg/m² pro Dosis für einen Patienten überschritten werden.</p> <p>Kontrollgruppe / Vd-Studienarm</p> <p>Zyklus 1 bis 8: je 21-Tage-Zyklus (= 3-Wochen-Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bortezomib: 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 4, 8 und 11 je Zyklus ○ Dexamethason: 20 mg oral an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 je Zyklus <p>Zyklus ≥ 9: je 35-Tage-Zyklus (= 5-Wochen-Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bortezomib: 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus ○ Dexamethason: 20 mg oral an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 und 30 je Zyklus <p>Behandlungsdauer</p> <p>Fortsetzung der Studienbehandlungen bis zum Eintritt eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-Bestätigung durch das IRC, • Entscheidung des Prüfers oder eines Patienten, die Studienbehandlung zu beenden, • Schwangerschaft, • Unakzeptable UE oder Toxizität, die nicht durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden können, • Rücknahme der Einverständniserklärung • Tod • Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden. <p>Anpassungen</p> <p>Eine Selinexor-Dosissteigerung war möglich bei Patienten, die mit Selinexor behandelt wurden (d. h. SVd, SVdX, SdX) und folgende 3 Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in den ersten zwei Zyklen wurde nicht wenigstens eine PR erreicht, • Selinexor wurde in der bisherigen Dosierung (Dosierungslevel 0) gut vertragen • während der Zeit der Dosissteigerung traten keine UE > Grad 2 (entsprechend NCI CTCAE v 4.03) mit Bezug zur Studienbehandlung auf. <p>Das gesteigerte Dosierungsschema ab Zyklus 3:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 60 mg orale Dosierung an Tag 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22, 24, 29 und 31 je Zyklus (2x wöchentlich im 5-Wochen-Zyklus) ○ für Patienten im SVd/SVdX-Studienarm: Bortezomib 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 8, 15 und 22 je Zyklus (d. h. 1 × wöchentlich in den ersten 4 Wochen des 5-Wochen-Zyklus) ○ Dexamethason: 20 mg 2 × wöchentlich im 5-Wochen-Zyklus am gleichen Tag wie Selinexor <p>Dosisanpassungen zur besseren Verträglichkeit waren möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Selinexor-Dosis nach der Beurteilung der UE nach NCI CTCAE v. 4.03 entsprechend der Auflistung im Studienprotokoll Tabelle 16: Supportive Care and Selinexor Dose Adjustment Guidelines for AEs Related to Selinexor • Anpassung der Bortezomib-Dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ bei Bortezomib-induzierter PN (Grad 1 mit Schmerzen oder Grad 2) Reduktion von 1,3 mg/m² 2 × wöchentlich auf 1,3 mg/m³ 1 × wöchentlich ○ bei sonstigen Bortezomib-induzierten UE: entsprechend der Fachinformation • Anpassung der Dexamethason-Dosis nur bei dokumentierter Intoleranz zu mind. 10 – 12 mg 2 × wöchentlich <p>Sofern UE auftraten, die durch Selinexor oder Bortezomib ausgelöst werden können, sollte der Prüfer möglichst das auslösende Medikament identifizieren und entsprechend anpassen. Sofern keine Zuordnung des UE zu einem Medikament möglich war, sollte jeweils nur die Dosis eines Medikaments angepasst werden.</p> <p>Allgemeines</p> <p>Selinexor-Tabletten wurden oral mit mindestens 120 ml Wasser, mit oder ohne Essen, zu ungefähr der gleichen Zeit pro Tag eingenommen. Die Tabletten wurden im Ganzen geschluckt (nicht zerkleinert), um ein erhöhtes Risiko einer dermatologischen Toxizität bei Hautkontakt mit dem Pulver zu vermeiden.</p> <p>Nach Möglichkeit wurde jedes Studienmedikament (d. h. Selinexor, Bortezomib, Dexamethason) generell mindestens 1 bis 2 h versetzt verabreicht. Zu C2D15 (der Tag der PK-Probennahme für die Patienten in der PK-Untergruppe im SVd-Studienarm), wurde Selinexor allerdings 15 min vor der Bortezomib-Gabe gegeben.</p> <p>Dexamethason wurde mindestens 1 h vor Selinexor (SVd-Studienarm) und Bortezomib verabreicht. Für die Anwendung an Nicht-Klinik-Tagen wurden die Patienten mit Selinexor und Dexamethason aus der Klinik-Apotheke versorgt.</p> <p>Selinexor und Dexamethason konnten von den Patienten selbstständig (entsprechend der Schulung durch das Studienpersonal) eingenommen werden. Zur Kontrolle wurden die Patienten bei jedem Klinikbesuch befragt und die Tabletten wurden gezählt.</p> <p>Bortezomib wurde ausschließlich während der Klinikaufenthalte von qualifiziertem Klinikpersonal entsprechend der Fachinformation für Bortezomib (in der jeweiligen lokalen Sprache) verabreicht.</p> <p>Begleitbehandlungen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 5-HT₃-Antagonisten zur Minderung der Übelkeit, sofern nicht kontraindiziert beginnend an C1D1 vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; bei Unverträglichkeit konnte eine andere Behandlung erfolgen • für alle Patienten in beiden Studienarmen wurden unterstützende Maßnahmen für die optimale medizinische Behandlung entsprechend den institutionellen Richtlinien und/oder den NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology im Ermessen des Prüfarztes eingesetzt • Antiinfektiva: <ul style="list-style-type: none"> ○ für Patienten mit Bortezomib-Behandlung: Standard-Anti-Herpes-Prophylaxe ○ für Patienten mit Selinexor-Behandlung: keine generelle prophylaktische Gabe von Antiinfektiva empfohlen ○ für Patienten mit Selinexor-Behandlung und wiederkehrenden Infektionen oder mit hohem Risiko für spezielle Infektionen: die prophylaktische Antiinfektiva-Behandlung konnte unverändert fortgesetzt werden ○ 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, auch wenn noch eine Antiinfektiva-Behandlung erfolgte (es sind keine Wechselwirkungen von Selinexor mit Standard-Antiinfektiva bekannt) • die Baseline-Medikation der Patienten hinsichtlich aller verschreibungspflichtigen oder freiverkäuflichen Präparate (inkl. Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, Selbstmedikation und orale Pflanzenpräparate) konnte beibehalten werden • Medikamente zur Behandlung von Symptomen, UE und zwischenzeitlich auftretenden Krankheiten als Bestandteil der Standardversorgung • Medikamente zur Behandlung von Begleiterkrankungen (Diabetes, Hypertonie, etc.); es liegen keine Kontraindikationen für Begleitbehandlungen vor • Blutprodukte <ul style="list-style-type: none"> ○ RBC- oder Thrombozyten-Transfusionen gemäß institutionellen Richtlinien, wenn klinisch indiziert ○ geeignete Antikoagulantien ○ Erythropoietin, Darbepoetin, G-CSF, GM-CSF, pegylierte Wachstumsfaktoren und Thrombozytenstimulatoren gemäß der klinischen Praxis und institutioneller Richtlinien • klinisch indizierte palliative Bestrahlung von Nicht-Ziel-Läsionen; dann jedoch Unterbrechung der Studienbehandlung für ≥ 1 Tag vor und ≥ 1 Tag nach jeder Bestrahlung <p>Einschränkungen von Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Selinexor: <ul style="list-style-type: none"> ○ an Tagen der Selinexor-Dosierung durfte die Dosis von Paracetamol oder Paracetamol-enthaltenden Produkten 1 g/Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht überschreiten (theoretische Möglichkeit des Verbrauchs von Glutathion durch Paracetamol und Erhöhung der Selinexor-Level)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ während der Studie waren GSH-, S-Adenosylmethionin-, oder N-Acetylcystein-enthaltende Produkte nicht erlaubt (könnten Selinexor-Metabolismus verlängern); sofern ein Patient erhöhte Leberfunktionstests hatte, waren diese Produkte erlaubt ● für Bortezomib und Dexamethason entsprechend den Fachinformationen <p>Die gleichzeitige Behandlung mit jedweder zugelassenen oder in Untersuchung befindlichen Tumorbehandlung, außerhalb der in der Studie eingeschlossenen, war untersagt. Die Verwendung jeglicher Immunsuppressiva während der Studie war nur nach Prüfung und Erlaubnis des Sponsors zulässig.</p>
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	<p>Primärer Wirksamkeits-Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS: Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten IRC-PD-Bestätigung oder Tod (unabhängig von der Todesursache) <p>Wichtige sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ORR: jede Response \geq PR (d. h. PR, VGPR, CR, oder sCR), entsprechend IRC-Beurteilung im Vergleich zu Baseline. ● Responseraten zu jeder Zeit vor PD oder Tod (unabhängig von der Todesursache), gepoolt und einzeln für \geq VGPR, \geq CR, \geq sCR, oder MRD-negativ (für Patienten mit CR oder sCR) <p>Weitere sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● OS: Zeitspanne zwischen Randomisierung und Tod oder Lost-To-Follow-Up ● DOR: Zeitspanne zwischen erstem Auftreten einer IRC-bestätigten Response \geq PR und der IRC-PD-Bestätigung oder Tod (unabhängig von der Todesursache) ● ORR1: ORR nur für Patienten im SVdX-Studienarm ● PFS1: PFS nur für Patienten im SVdX-Studienarm; Zeit vom ersten Tag der SVd-Behandlung nach Crossover vom Vd-Studienarm bis zum ersten Tag der PD oder Tod (unabhängig von der Todesursache) ● TTNT: Zeit vom Tag der letzten Dosis der Studienbehandlung bis zur ersten Dosis einer neuen Behandlung nach der Studienbehandlung) ● TTR: Zeitspanne zwischen Randomisierung bis zur ersten IRC-bestätigten Response \geq PR ● PFS2: PFS für Patienten, die eine Behandlung nach SVd/Vd/SVdX erhalten haben; Zeitspanne zwischen erster Dosis der Behandlung nach der Studienbehandlung bis PD oder Tod (unabhängig von der Todesursache) ● Lebensqualität hinsichtlich PN, gemessen mittels EORTC-QLQ-CIPN20 <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung ● Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 and EQ-5D-5L

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Response auf die SdX-Behandlung entsprechend IMWG-Response-Kriterien <p>Wichtigster sekundärer Sicherheits-Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Auftretens einer PN Grad ≥ 2 bei randomisierten Patienten im SvD-Studienarm gegenüber Patienten im Vd-Studienarm (Auswertung der Safety Population; es wurden nur Ereignisse betrachtet, die vor dem Crossover auftraten) <p>Weitere sekundäre Sicherheits-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Tolerierbarkeit der Studienbehandlung anhand von UE, ärztlichen Untersuchungsergebnissen (inkl. Vitalzeichen und augenärztlicher Beurteilung), ECOG-Status, 12-Kanal-EKG-Ergebnissen und klinischen Laborergebnissen <p>Erhebungszeitpunkte und -methoden</p> <p>Zur Erhebung der Endpunkte erfolgten in beiden Studienarmen Studienvisiten ab C1D1 alle 3 Wochen bis Tag 1 Woche 37 (= 12 × nach C1D1), danach alle 5 Wochen. Im SvDX- und SdX-Studienarm erfolgten die Studienvisiten alle 5 Wochen. Zum Ende der Studienbehandlung wurde eine EoT-Visite durchgeführt.</p> <p>Als Baseline-Daten wurden Untersuchungsergebnisse von Tag -1 oder vor der ersten Dosis an C1D1 verwendet.</p> <p>Vor der ersten Dosis der Studienbehandlung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht • Körperoberfläche • Vitalzeichen • augenärztliche Untersuchung durch Optiker oder Augenarzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ vor Pupillenerweiterung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestkorrigierte Sehschärfe ▪ Spaltlampenuntersuchung (für Katarakt und andere Abnormalitäten) ▪ Tonometrie (Messung Augeninnendruck) ○ nach Pupillenerweiterung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Funduskopie (Untersuchung Augenhintergrund) ▪ Spaltlampenuntersuchung zur Dokumentation der Linsklarheit ○ festgestellte Katarakte oder Linsentrübungen wurden nach AOA Cataract Grading System klassifiziert • 12-Kanal-EKG • Urinanalyse: Aussehen, Farbe, Glukose, Hämoglobin, Ketone, pH, Proteine, spezifisches Gewicht; mikroskopische Untersuchung nur bei klinischer Indikation • komplettes Blutbild (Vollblut und EDTA): Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, MCV, WBC (Anzahl und Differenzierung, manuell oder automatisiert, je nach lokalem Standard), RBC-Anzahl, Thrombozytenzahl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • komplette Serumchemie: Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonat, Harnstoff bzw. Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, Magnesium, ALT, AST, AP, Gesamt-Bilirubin, Gesamt-Protein, Albumin, Kreatinkinase und Harnsalze • Gerinnungstests: Prothrombinzeit, INR, aPTT • C-reaktives Protein • speziell zur Myelom-Beurteilung: <ul style="list-style-type: none"> ○ SPEP, UPEP, quantitative Ig Level, Serum-FLC ○ Plasmazytom-Untersuchung <p>Zu den Studienvisiten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • generell: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vitalzeichen ○ komplettes Blutbild ○ komplette Serumchemie ○ speziell zur Myelom-Beurteilung (Feststellung einer Response) <ul style="list-style-type: none"> – SPEP mit Serumprotein-Immundefixation; bei Patienten mit IgA oder IgD-Myelom Ermittlung quantitativer Ig-Level möglich – UPEP (24-Stunden-Sammelurin) mit Urinprotein-Immundefixation – Serum-FLC; für Patienten, deren Krankheit nur durch Serum-FLC messbar war: <ul style="list-style-type: none"> - für CR: negative Serumprotein- und Urinprotein-Immundefixation plus normale Serum-FLC-Ratio von 0,26 zu 1,65 bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen; Verwendung laborinterner Referenzbereiche - für VGPR: > 90 % Senkung in der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten Serum-FLC-Levels an zwei aufeinanderfolgenden Messungen • wenn klinisch indiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ körperliche Untersuchung hinsichtlich vorliegender Symptome ○ augenärztliche Untersuchung ○ 12-Kanal-EKG ○ Skelettuntersuchung zur Dokumentation einer Response (fortlaufende Beurteilung lytischer Knochenläsionen oder Plasmazytome, die beim Screening (zu Baseline) erkannt wurden); Nutzung der gleichen Imaging-Methode, die auch zu Baseline verwendet wurde; lokale Auswertung ○ klinische Plasmazytom-Untersuchung ○ Knochenmark-Aspirat und/oder Knochenmark-Trepan-Biopsie zur Feststellung von PD • zum Zeitpunkt einer Response: <ul style="list-style-type: none"> ○ für Patienten, die CR oder sCR erreicht haben: <ul style="list-style-type: none"> – doppelte Probennahme für SPEP mit Serumproteinimmundefixation, quantitative Ig-Level und Serum-FLC; Auswertung eines Duplikats im Zentrallabor – 24-h Sammelurin für UPEP mit Urinproteinimmundefixation zur CR/sCR-Bestätigung; Auswertung eines Aliquotes im Zentrallabor – Knochenmark-Aspirat für MRD-Test (Einteilung nach FACS-Analyse: MRD-positiv, wenn Zahl der malignen Klone pro

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>100.000 Leukozyten > 0; MRD-negativ, wenn Zahl der malignen Klone pro 100.000 Leukozyten = 0); Auswertung einer Probe im Zentrallabor</p> <ul style="list-style-type: none"> – Knochenmark-Trepan-Biopsie zur CR/sCR-Bestätigung; Auswertung einer Probe im Zentrallabor <p>Zur EoT-Visite wurden zusätzlich folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Proben entnommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht • komplette ärztliche Untersuchung • ECOG-Status • augenärztliche Untersuchung • 12-Kanal-EKG • Urinanalyse • Gerinnungsanalysen • C-reaktives Protein • β_2-Mikroglobulin • LDH • Lebensqualität (Fragebogen). <p>Anmerkungen zur Erhebung der Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchungen zur Myelom-Beurteilung (SPEP, UPEP, Serum-FLC, quantitatives Ig, Serum/Urinprotein-Immuno-fixation und klinische Plasmazytom-Beurteilung) oder Laboruntersuchungen zu ungeplanten Zeitpunkten waren möglich. • Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-CIPN20 und EQ-5D-5L) wurden von den Patienten beim Screening, an Tag 1 jedes Zyklus und bei der EoT-Visite, jeweils vor jeglicher anderen Studienaktion (inkl. Besprechungen mit Studienpersonal oder andere Studien-Beurteilungen), ausgefüllt. • Aus den Untersuchungsergebnissen wurden Responses entsprechend den IMWG-Responsekriterien klassifiziert. • Für die Bestätigung einer Response waren zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen nötig. • Sofern nicht medizinisch kontraindiziert, mussten lokale Myelom-Untersuchungsergebnisse zur PD vom IRC bestätigt werden (IRC-PD-Bestätigung), bevor die Behandlung beendet wurde. • Alle medizinischen Daten für die finale Analyse des primären Endpunktes wurden vom IRC überprüft. Die IRC-Beurteilungen der PFS wurden als Basis für die Auswertung des primären Endpunktes verwendet. <p>Anmerkungen zur Erhebung der Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE wurden ab der schriftlichen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung fortlaufend erfasst. • SUE wurden fortlaufend dem Sponsor berichtet. • Bei jeder Studienvisite stellte der Prüfarzt dem Patienten ungerichtete Fragen, um zu ermitteln, ob seit dem letzten Besuch UE aufgetreten waren. UE konnten auch von Patienten aktiv gemeldet werden oder wurden bei ärztlichen Untersuchungen, Labortests oder anderen klinischen Beurteilungen festgestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheits-Untersuchungen wurden wie geplant durchgeführt, auch wenn die Studienbehandlung unterbrochen wurde. Der Prüfarzt konnte zusätzliche Sicherheits-Untersuchungen durchführen, sofern klinisch indiziert. • UE und SUE wurden bis zum Abklingen beobachtet oder sie wurden durch den Prüfarzt als permanent eingestuft und bei jeder Studienvisite (oder wenn nötig häufiger) die Schwere und die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der Studienbehandlung beurteilt. Das Ereignis wurde ggf. medizinisch behandelt. • AESI: Katarakt und akutes Kleinhirnsyndrom • Ausgewählte Laborwerte wurden hinsichtlich ihrer Schwere entsprechend CTCAE-Kriterien beurteilt. • Aktuelle Werte wurden im Vergleich zu Baseline für Vitalzeichen (Puls, Temperatur, systolischer und diastolischer Blutdruck, Körperoberfläche und Gewicht) und ECOG-Status ausgewertet. • Alle UE, inklusive SUE, wurden unter Verwendung von MedDRA (Version 22.0) einheitlich kodiert. • Zur Beschreibung von UE (inkl. Labor-Anomalien, die UE darstellen), wurden wenn möglich Diagnosen statt individueller Anzeichen und Symptome verwendet. Falls keine klare Diagnose möglich war, dann wurden Zeichen oder Symptom als separate UE dokumentiert. • Die Schwere der UE wurde vom Prüfarzt entsprechend NCI CTCAE-Grading Scale Version 4.03 eingestuft. Sofern es kein spezifisches NCI CTCAE Grading für ein UE gab, wurde die Schwere entsprechend der folgenden Definitionen bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 1 (leicht): üblicherweise vorübergehend, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten ○ Grad 2 (moderat): bringt einen niedrigen Grad an Unannehmlichkeiten oder Sorge für den Patienten, kann mit den täglichen Aktivitäten interferieren ○ Grad 3 (schwer): unterbricht die alltäglichen Aktivitäten des Patienten ○ Grad 4: lebensbedrohlich. • Toxizität wurde entsprechend NCI CTCAE klassifiziert. • Ein unabhängiges DSMB wertete die Sicherheits-Daten zu vorgegebenen Zeitpunkten aus. <p>Qualitätssicherung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle durchgeführten Untersuchungen waren Standarduntersuchungen. • Alle Laboruntersuchungen hinsichtlich Sicherheit wurden bei einem zertifizierten lokalen Labor durchgeführt und analysiert. Der Prüfarzt oder sein Vertreter beurteilten die klinische Signifikanz aller ungewöhnlichen Werte und leiteten ggf. eine Behandlung ein. • Der Sponsor erhielt die Kopie des Laborzertifikats und die Normalwerte für jeden gemessenen Parameter. Sofern Messungen in anderen Laboren durchgeführt wurden, erhielt der Sponsor ebenfalls das Laborzertifikat und die Normalwerte. <p>Pharmakokinetische Untersuchungen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • die Probennahme für die Pharmakokinetik war in ausgewählten Studienzentren geplant, die Patienten bis zu 4 Stunden aufnehmen konnten. • die Blutentnahme für PK wurden für den SVd-Studienarm an C2D11 und für den Vd-Studienarm an C2D15 durchgeführt. • Analyse durch validierte Methoden für Bortezomib- und Selinexor-Plasma-Konzentrationen u. a. hinsichtlich Abschätzung der maximal beobachteten Konzentration, AUC Konzentration vs. Zeit, Zeitpunkt der maximalen Konzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der Zielkriterien entsprechend Protocol Amendment 3, Version 4.0 (17.08.2018) [Studienbeginn (first patient dosed): 07.06.2017]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung ORR von primärem Endpunkt zu wichtigem sekundärem Endpunkt, als Reaktion auf Einwände der Behörden hinsichtlich der Verwendung von ORR als primären Endpunkt • Löschung des sekundären Endpunkts OS1 • Änderung des Vergleichs ORR, PFS und DOR für Patienten mit 1 gegenüber > 1 Myelom-Vortherapien von sekundärem Endpunkt zur explorativen Subgruppenanalyse • Änderung OS von wichtigem sekundärem Wirksamkeits-Endpunkt zu weiterem sekundärem Wirksamkeits-Endpunkt • Änderung der Reihenfolge der sekundären Ziele: Responderate \geq VGPR von Platz 2 auf Platz 3 (um OS zu ersetzen)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Folgende statistische Annahmen wurden zur Konzeption der Stichprobengröße verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 % Power zur Detektion eines medianen PFS von 13,5 Monaten für die Patienten im SVd-Studienarm gegenüber 9,4 Monaten für die Patienten im Vd-Studienarm • Nutzung eines 1-seitigen Alpha von 0,025 • 15 Monate Studienzeit, 18 Monate Follow-up • 1:1 Aufteilung auf beide Studienarme • Möglichkeit einer zweiten Zwischenanalyse von PFS für Futility oder Überlegenheit mit der Ermittlung des Behandlungs-Unterschiedes mit Log-Rang-Test. <p>Für die finale Analyse werden entsprechend diesen Annahmen 267 PFS-Ereignisse benötigt. Dafür müssen insgesamt ca. 364 Patienten (ca. 182 Patienten pro Studienarm) eingeschlossen werden.</p> <p>Die Annahme des medianen PFS von 9,4 Monate im Vd-Studienarm basiert auf den klinischen Studien ENDEAVOR [79] und CASTOR [80] die vergleichbare Einschlusskriterien hatten wie die vorliegende BOSTON-Studie, und die ein PFS von 9,4 bzw. 7,2 Monaten im Vd-Studienarm zeigten. Die Annahme des medianen PFS im SVd-Studienarm basiert auf den vorläufigen Daten aus der noch laufenden STOMP-Studie (KCP-330-017). Es wurde eine exponentielle Drop-out-Rate von 0,65 % pro Monat (äquivalent ca. 10 % Drop-out nach 18 Monaten) angenommen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	<p>Folgende Analysen waren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erste Zwischenanalyse zur Stichproben-Readjustierung: nach Erreichen von ~ 30 % der PFS-Ereignisse (81 PFS-Ereignisse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> zweite Zwischenanalyse zur Schlussfolgerung der Wirksamkeit oder eines ggf. nötigen vorzeitigen Studienabbruches (Prüfung auf Futility oder Überlegenheit): nach Erreichen von ~ 75 % der PFS-Ereignisse (ca. 201 PFS-Ereignisse; ca. 22 Monate nach Studienbeginn), primäre PFS-Analyse: ~ 33 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten. <p>Ergebnisse und Anpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> erste Zwischenanalyse (Datenschnitt vom 21.01.2019) nach 113 Ereignissen: Studie kann ohne Änderungen hinsichtlich des Sicherheits-Monitorings und ohne Stichproben-Adjustierung weiterlaufen Verwendung der zweiten Zwischenanalyse (Datenschnitt vom 18.02.2020) als primäre Wirksamkeits-Analyse aufgrund Bedenken des Sponsors, dass die Studie nicht bzw. erst wesentlich später die Zahl geplanter PFS-Ereignisse von 267 für die finale Analyse erreicht; die Prüfung der Daten durch das DSMB (Meeting am 26.02.2020) ergab: <ul style="list-style-type: none"> keine neuen Sicherheitssignale primärer PFS-Endpunkt bei einseitigem alpha von 0,025 erreicht, Wirksamkeits-Stop-Grenze überschritten Schlussfolgerung: Studie soll ohne Änderungen hinsichtlich der noch in der Studie befindlichen Patienten weiterlaufen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde ein Sprachdialogsystem (Interactive Response Technology System) verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden über einen Block von Randomisierungs-codes, der den Ländern bzw. ab 22.12.2017 den Regionen und Strata zugeordnet ist, zu einem Studienarm randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgt vor der Dosierung.</p> <p>Die Randomisierung erfolgt nach den folgenden Stratifizierungsfaktoren, in einer 1:1 Verteilung zwischen den Studienarmen in jeder Stratifizierungskategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> PI-Vortherapie (ja / nein). Zahl vorheriger Myelom-Vortherapien (1 / > 1). R-ISS Stadium basierend auf dem Screening-Ergebnis (R-ISS-Stadium III / R-ISS-Stadium I oder II). Wenn die für das R-ISS-Staging benötigten Serumlaktatdehydrogenase-Daten oder Daten für Chromosomenanomalien nicht verfügbar waren, wurden Patienten entsprechend ihres ISS-Stadiums zu den R-ISS-Stadien zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn nach Ländern. Da dieses präspezifizierte Vorgehen nicht praktikabel war – es ergeben sich zu viele Strata mit vielen leeren Feldern – wurde die Randomisierung ab 22.12.2017 zu Region geändert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Es 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	<p>Statistische Methoden zur Bewertung des primären Wirksamkeits-Endpunktes PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Anzahl und Anteil der Patienten mit PFS-Ereignis • Zusammenfassung als medianes PFS mit 95 %-KI mittels KM-Methode je Studienarm • Erstellung einer KM-Kurve pro Studienarm • Vergleich des PFS zwischen den Studienarmen (SVd gegenüber Vd) mittels stratifiziertem Log-Rang-Test; Stratifizierung nach PI-Vortherapien, Anzahl Myelom-Vortherapien und R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schätzung des HR mit 95 %-KI durch stratifizierte Cox-Regression mit der Efron-Methode zur Handhabung von Bindungen und der Behandlung als Faktor; Stratifizierung nach PI-Vortherapien, Anzahl Myelom-Vortherapien und R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss • Durchführung von Sensitivitätsanalysen mittels nicht-stratifiziertem Log-Rang-Test und Cox-Regression <p>Statistische Methoden zur Bewertung der wichtigsten sekundären Wirksamkeits-Endpunkte ORR und Responderaten \geq VGPR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um den Gesamt-Typ-I-Fehler auf einem einseitigen 0,025 Signifikanzniveau zu halten, wurde die folgende hierarchische Testsequenz verwendet: ORR, Auftreten von PN Grad \geq 2, Responderate \geq VGPR, basierend auf der IRC-Beurteilung • Vergleich der ORR zwischen den Studienarmen (SVd gegenüber Vd) mittels stratifiziertem CMH-Test; Stratifizierung nach PI-Vortherapien, Anzahl Myelom-Vortherapien und R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss • Darstellung der Odds Ratio mit 95 %-KI und p-Wert für die Behandlungsunterschiede entsprechend CMH-Schätzung • Auswertung der Homogenität der Odds Ratios über die mit dem Endpunkt assoziierten Strata mittels Breslow-Day-Test; Patienten, die die Studienvisiten nach C1D1 versäumt haben, wurden als Non-Responder angesehen • Erstellung eines Forest Plots der geschätzten Odds Ratios für jeden Stratifizierungsfaktor • Auswertung der Responderaten \geq VGPR, basierend auf der IRC-Beurteilung, mittels CMH-Test entsprechend ORR <p>Statistische Methoden zur Bewertung der weiteren sekundären Wirksamkeits-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für OS, DOR, TTNT, TTR: Durchführung der Analysen je Studienarm (SVd gegenüber Vd) mittels stratifiziertem Log-Rang-Test; Stratifizierung nach PI-Vortherapien, Anzahl Myelom-Vortherapien und R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss • Für ORR1: Der Anteil der Patienten mit bestätigter PR oder besser (PR, VGPR, CR oder sCR) wurde unter der Annahme eines festgelegten Schwellenwerts von 10 % (Nullhypothese) gegenüber > 10 % (1-seitige Alternativhypothese) unter Verwendung exakter Methoden für ein 1-Stichproben-Binomial ohne Stratifizierung getestet • für alle sekundären Überlebens-Endpunkte: Schätzung von Median mit 95 %-KI je Studienarm mittels KM-Methode und Erstellung der KM-Kurven <p>Statistische Methoden zur Bewertung des sekundären Endpunkts Lebensqualität (QLQ-CIPN20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der aktuellen Werte und Änderungen vom Baseline-Wert vor dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie pro Studienarm über die Zeit für die 3 Skalen-Werte mittels deskriptiver Statistik • Analyse der Änderungen zu Baseline mittels linearem gemischtem Modell: <ul style="list-style-type: none"> ○ fester Effekt: Behandlungsarm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ zufällige Effekte: Patienten und wiederholte Messungen über die Zeitpunkte ○ Kovariablen: Stratifizierungsfaktoren (PI-Vortherapien, Anzahl Myelom-Vortherapien und R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss) und Baseline-Werte der Skalen ● Darstellung der adjustierten mittleren Änderungen je Studienarm und der Behandlungsunterschiede mit 95 %-KI und p-Werten <p>Statistische Methoden zur Bewertung des wichtigsten sekundären Sicherheits-Endpunktes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Auftreten jeder PN Grad ≥ 2 (nur Ereignisse vor Crossover): Verwendung der Safety Population; Vergleich zwischen SvD- und Vd-Studienarm (entsprechend der hierarchischen Testsequenz für sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte) <p>Methoden zur Bewertung der weiteren Sicherheits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zusammenfassung der UE: Anzahl und Anteil der Patienten mit UE; Berechnung des Anteils mit der Anzahl der Patienten im entsprechenden Studienarm als Nenner; 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 und augenärztlichen Untersuchungsergebnisse und ECOG-Werte in Listen; Darstellung der Änderungen zur Baseline hinsichtlich unterschiedlicher Kriterien in Shift-Tables
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Analysen für die Explorativen Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● für Zeit bis zum Ende der SvD- oder Vd-Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse mittels stratifiziertem Log-Rang-Test nach Studienarm; Stratifizierung nach PI-Vortherapien, Anzahl Myelom-Vortherapien und R-ISS-Stadium bei Studieneinschluss ○ Schätzung der mittleren Zeit bis zum Ende der Behandlung mit 95 %-KI mittels KM-Methode ○ Erstellung von KM-Kurven je Studienarm ○ Patienten, deren Behandlung noch nicht beendet wurde, wurden ab dem Tag der letzten Dosis am oder vor dem Datenschnitt-Tag zensiert ● für die Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ für EORTC-QLQ-C30: Zusammenfassung der aktuellen Werte und der Änderungen vom Baseline-Wert über die Zeit für die 5 funktionalen Skalen, 3 Symptom-Skalen, den allgemeinen Gesundheitszustand (QoL-Skala) und 6 Einzelpunkte mittels deskriptiver Statistik ○ für EQ-5D-5L: Zusammenfassung der aktuellen Werte und Änderungen vom Baseline-Wert über die Zeit für EQ-5D-5L-Gesundheitszustände und die VAS mittels deskriptiver Statistik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • für Ansprechen auf die SdX-Behandlung: Zusammenfassung der IRC-bestätigten Response in der SdX-Population als Zahl und Anteil der Patienten, die die folgenden Antwort-Kategorien erreicht haben: sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, und NA, inkl. zugehörige 95 %-KI für jede Antwort-Kategorie • Analyse der Korrelation von Auftreten und Schwere von PN laut UE-Berichten und den im QLQ-CIPN20 erhobenen Daten <p>Subgruppenanalysen Zur Untersuchung, ob Behandlungseffekte zwischen verschiedenen Subgruppen konsistent sind, wurden Subgruppen-Analysen für PFS, ORR und DOR für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65 / ≥ 65) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Abstammung (europäisch / nicht-europäisch) • Ethnie (spanisch oder lateinamerikanisch / nicht spanisch oder lateinamerikanisch) • Region (1 / 2 / 3 / 4) • PI-Vortherapie (ja / nein) • Anzahl Myelom-Vortherapien (1 / > 1) • Baseline R-ISS-Stadium (Stadium III / Stadium I oder II) • Baseline ISS-Stadium (Stadium III / Stadium I oder II) • Chromosomenanomalien (del[17p]; Translokation t[4;14]; Translokation t[14;16]; 1q21 Amplifikation) für Hochrisiko-Patienten und separat für jede Chromosomenanomalie • letzte erhaltene PI-Therapie vor dem 6-monatigen PI-freien Intervall, für die Patienten, die PI-Vortherapien hatten (Bortezomib / Carfilzomib / Ixazomib / Andere)
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	Es wurden 402 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. a) randomisiert <ul style="list-style-type: none"> • zum SvD-Studienarm: 195 Patienten • zum Vd-Studienarm: 207 Patienten b) tatsächlich geplante Behandlung erhalten <ul style="list-style-type: none"> • im SvD-Studienarm: 195 Patienten • im Vd-Studienarm: 204 Patienten c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt <ul style="list-style-type: none"> • im SvD-Studienarm: 195 Patienten • im Vd-Studienarm: 207 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Datenschnitt 15.02.2021																																																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungsende (End of treatment)</th> <th colspan="3">Anzahl</th> </tr> <tr> <th>Begründung</th> <th>SVd</th> <th>Vd</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gesamt</td> <td>174</td> <td>188</td> <td>362</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>76</td> <td>118</td> <td>194</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>37</td> <td>21</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>UE/Toxizität</td> <td>33</td> <td>26</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Lost-To-Follow-Up</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Noncompliance/Protokollabweichung</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Ärztliche Entscheidung</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsende (End of treatment)	Anzahl			Begründung	SVd	Vd	gesamt	gesamt	174	188	362	PD	76	118	194	Abbruch durch Patienten	37	21	58	UE/Toxizität	33	26	59	Tod	14	14	28	Lost-To-Follow-Up	3	2	5	Noncompliance/Protokollabweichung	1	2	3	Ärztliche Entscheidung	10	5	15								
		Behandlungsende (End of treatment)	Anzahl																																															
		Begründung	SVd	Vd	gesamt																																													
		gesamt	174	188	362																																													
		PD	76	118	194																																													
		Abbruch durch Patienten	37	21	58																																													
		UE/Toxizität	33	26	59																																													
		Tod	14	14	28																																													
		Lost-To-Follow-Up	3	2	5																																													
		Noncompliance/Protokollabweichung	1	2	3																																													
		Ärztliche Entscheidung	10	5	15																																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienende (End of study)</th> <th colspan="3">Anzahl</th> </tr> <tr> <th>Begründung</th> <th>SVd</th> <th>Vd</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gesamt</td> <td>122</td> <td>126</td> <td>248</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>68</td> <td>79</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td>Lost-To-Follow-Up</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Ärztliche Entscheidung</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Studienende (End of study)	Anzahl			Begründung	SVd	Vd	gesamt	gesamt	122	126	248	Abbruch durch Patienten	39	39	78	Tod	68	79	147	Lost-To-Follow-Up	12	7	19	Ärztliche Entscheidung	1	0	1	Andere	2	1	3																
		Studienende (End of study)	Anzahl																																															
		Begründung	SVd	Vd	gesamt																																													
		gesamt	122	126	248																																													
		Abbruch durch Patienten	39	39	78																																													
		Tod	68	79	147																																													
		Lost-To-Follow-Up	12	7	19																																													
		Ärztliche Entscheidung	1	0	1																																													
		Andere	2	1	3																																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Datenschnitt 05.06.2022 Behandlungsende (End of treatment)</th> <th colspan="3">Anzahl</th> </tr> <tr> <th>Begründung</th> <th>SVd</th> <th>Vd</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gesamt</td> <td>195</td> <td>204</td> <td>399</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>83</td> <td>123</td> <td>206</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>37</td> <td>22</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>UE/Toxizität</td> <td>34</td> <td>26</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Lost-To-Follow-Up</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Noncompliance/Protokollabweichung</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Ärztliche Entscheidung</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Beendigung der Studie durch Sponsor</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Datenschnitt 05.06.2022 Behandlungsende (End of treatment)	Anzahl			Begründung	SVd	Vd	gesamt	gesamt	195	204	399	PD	83	123	206	Abbruch durch Patienten	37	22	59	UE/Toxizität	34	26	60	Tod	15	14	29	Lost-To-Follow-Up	3	2	5	Noncompliance/Protokollabweichung	2	3	5	Ärztliche Entscheidung	10	6	16	Beendigung der Studie durch Sponsor	8	7	15	Andere	3	1	4
		Datenschnitt 05.06.2022 Behandlungsende (End of treatment)	Anzahl																																															
		Begründung	SVd	Vd	gesamt																																													
		gesamt	195	204	399																																													
		PD	83	123	206																																													
		Abbruch durch Patienten	37	22	59																																													
UE/Toxizität	34	26	60																																															
Tod	15	14	29																																															
Lost-To-Follow-Up	3	2	5																																															
Noncompliance/Protokollabweichung	2	3	5																																															
Ärztliche Entscheidung	10	6	16																																															
Beendigung der Studie durch Sponsor	8	7	15																																															
Andere	3	1	4																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienende (End of study)</th> <th colspan="3">Anzahl</th> </tr> <tr> <th>Begründung</th> <th>SVd</th> <th>Vd</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gesamt</td> <td>195</td> <td>204</td> <td>399</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patienten</td> <td>39</td> <td>41</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>UE/Toxizität</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Studienende (End of study)	Anzahl			Begründung	SVd	Vd	gesamt	gesamt	195	204	399	PD	1	1	2	Abbruch durch Patienten	39	41	80	UE/Toxizität	1	0	1																										
Studienende (End of study)	Anzahl																																																	
Begründung	SVd	Vd	gesamt																																															
gesamt	195	204	399																																															
PD	1	1	2																																															
Abbruch durch Patienten	39	41	80																																															
UE/Toxizität	1	0	1																																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Tod	74	82	156
		Lost-To-Follow-Up	13	8	21
		Noncompliance/Protokollabweichung	1	0	1
		Ärztliche Entscheidung	2	1	3
		Beendigung der Studie durch Sponsor	59	67	126
		Andere	5	4	9
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First patient dosed: 07.06.2017 Primäre Analyse/Datenschnitt: 18.02.2020 Finale Wirksamkeits-Analyse/Datenschnitt: 15.02.2021 Finale Sicherheits-Analyse/Datenschnitt: 05.06.2022 Follow-Up: 5 Jahre			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen. Nach Erreichen des primären Wirksamkeits-Endpunktes und der Zulassung durch die FDA im Dezember 2020 wurde die Studie ab Februar 2021 beendet.			
a: nach CONSORT 2010. 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3; AESI: Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse); ALT: Alanin-Aminotransferase; AOA: American Optometric Association; AP: Alkalische Phosphatase; aPTT: aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time); AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; C1D1: Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Complete Response (Vollständige Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Duration Of Response (Dauer der Response); DSMB: Data Safety and Monitoring Board (unabhängiges Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Patienten); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EDTA: Ethylendiamintetraacetat; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension 5 Level; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala des Fragebogens zum Gesundheitszustand); FACS: Fluorescence Activated Cell Sorting; FDA: Food and Drug Administration; 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); GSH: Glutathion; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; Ig: Immunglobulin; IMWG: International Myeloma Working Group; INR: International Normalized Ratio; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LDH: Laktatdehydrogenase; MCV: Mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten (Mean Corpuscular Volume); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MR: Minimal Remission (Minimale Remission); MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); NA: Nicht Auswertbar; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NCI: National Cancer Institute; ORR: Overall Response Rate (Gesamtresponserate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasominhibitor; PK: Pharmakokinetik; PN: Periphere Neuropathie; POEMS-Syndrom: Syndrom mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie, und Hautveränderungen (Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome); PR: Partial Remission/Response (Partielle Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 (Fragebogen für onkologische Patienten); QLQ-CIPN20: Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-induced PN (Fragebogen zur Chemotherapie-induzierten PN-Symptomatik); RBC: Erythrozyten (Red Blood Cells); R-ISS: Revised International Staging System; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); sCR: stringent Complete Response					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
(stringente vollständige Response); SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); SdX: Selinexor in Kombination mit Dexamethason als Crossover; SINE: Selektive Kernexport-Inhibitoren (Selective Inhibitors of Nuclear Export); SPEP: Serumproteinelektrophorese (Serum Protein Electrophoresis); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVd: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SVdX: Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Crossover; TTNT: Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung); 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; VAS: Visuelle Analogskala; 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.

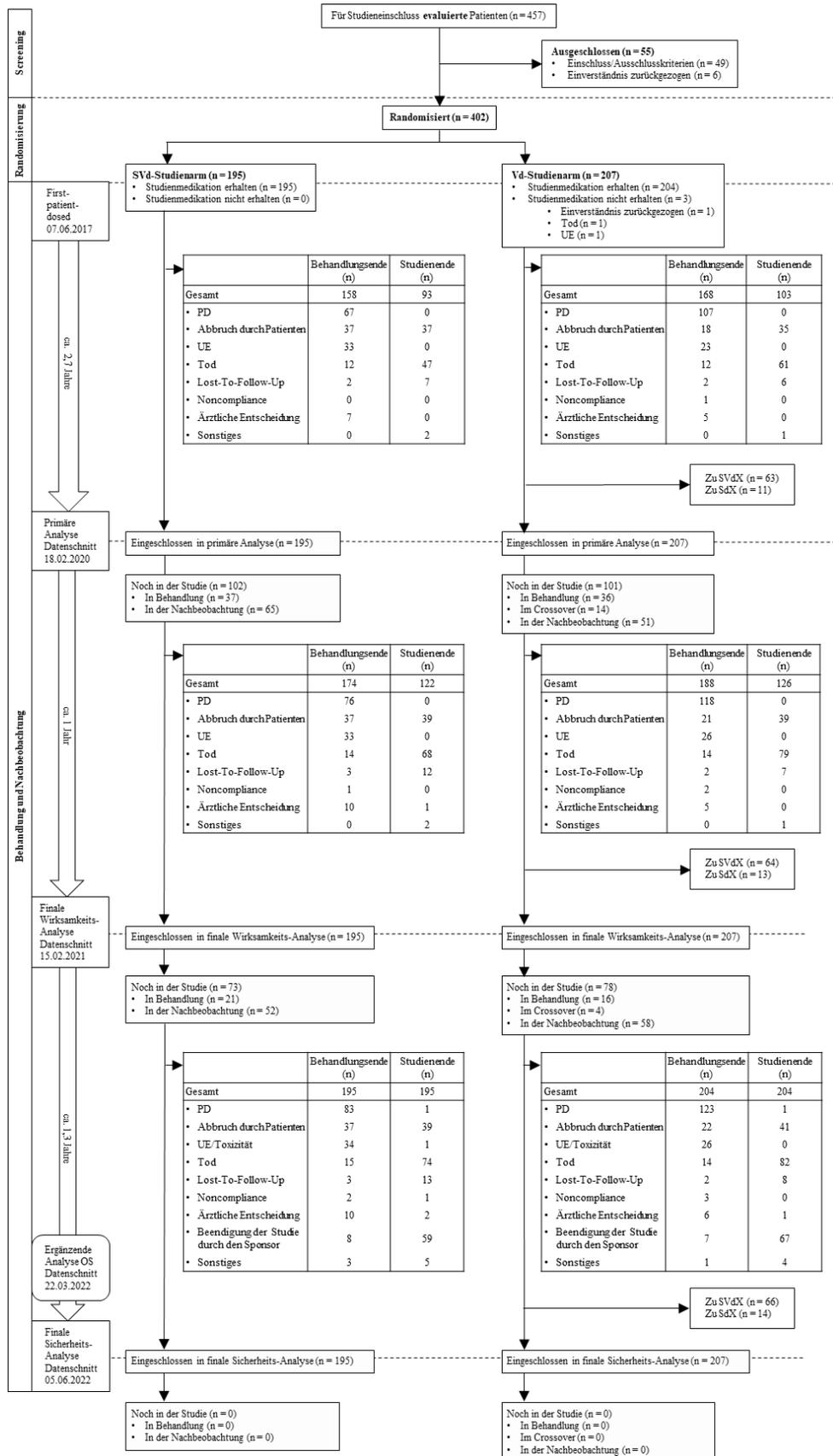


Abbildung 4-239 (Anhang): Flow-Chart für die Studie BOSTON

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 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BOSTON

Studie: BOSTON**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [57]	CSR BOSTON
Studienprotokoll [58]	CSP BOSTON
Randomisierungsplan [81]	RP BOSTON

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:

Bei der Studie BOSTON handelt es sich um eine 2-armige, multizentrische, offene RCT der Phase-3 (CSR BOSTON Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

CSP BOSTON Abschnitt 8.2. Randomization to Study Treatment; RP BOSTON

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign (CSR BOSTON Abschnitt 8.3 Blinding Procedures).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign (CSR BOSTON Abschnitt 8.3 Blinding Procedures).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein sonstiger Aspekt hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sind die unterschiedlichen Behandlungszyklen der beiden Studienarme. Die Behandlung im SVd-Studienarm erfolgt in 5-Wochen-Zyklen, die Behandlung im Vd-Studienarm bis Zyklus 8 im 3-Wochen-Zyklus, danach im 5-Wochen-Zyklus. Da die Studienvsiten und somit auch die Erfassung der Endpunkte (Myelom-Untersuchung) für beide Behandlungsarme ab C1D1 alle 3 Wochen bis Tag 1 Woche 37 (= 12 × nach C1D1), danach alle 5 Wochen, durchgeführt wurden, ist hierdurch keine Verzerrung zu erwarten. Die Erhebung der Fragebögen (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-CIPN20 und EQ-5D-5L) erfolgte jeweils an Tag 1 jedes Zyklus, d. h. unterschiedlich in den Studienarmen. Hieraus ergibt sich ein Verzerrungspotential auf Endpunktebene (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.2.3, 4.3.1.3.1.2.4, 4.3.1.3.1.2.5 und 4.3.1.3.1.3.1), jedoch nicht auf Studienebene.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine potentielle Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durch das offene Studiendesign wird für jeden Endpunkt separat dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von betroffen sind. Auch der Aspekt der unterschiedlichen Behandlungszyklen in den Behandlungsarmen in Verbindung mit der entsprechend unterschiedlichen Erfassung der Fragebögen wird auf Endpunktebene diskutiert.

Aufgrund der adäquaten Randomisierung (Interactive Response Technology System), der transparenten Darstellung des Patientenflusses und da keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: OS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

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:

Beim OS handelt es sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, bei dem die Anzahl der Todesfälle pro Studienarm ausgewertet wird. Da die Feststellung eines Todesfalls unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse des Endpunktes OS wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für das OS für den finalen Wirksamkeits-Datenschnitt vom 15.02.2021 als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Für den Datenschnitt vom 22.03.2022 wird die OS-Auswertung aufgrund der Schließungen der Studienzentren von Karyopharm und Stemline als verzerrt und nicht aussagefähig angesehen. Zur Wahrung der Vollständigkeit wird sie als ergänzende Analyse dargestellt.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Beim PFS handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, bei dem die Anzahl der Todesfälle und die aufgetretenen Krankheitsprogressionen ausgewertet werden. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend IMWG-Response-Kriterien bestimmt. Da die Feststellung dieser beiden Ereignisse unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse des Endpunktes PFS wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für das PFS als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: TTNT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Bei der TTNT handelt es sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, bei dem der Beginn und die Erforderlichkeit einer weiteren Therapie nach der Studienintervention oder Tod ausgewertet werden. Da die Feststellung dieser Ereignisse unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse des Endpunktes TTNT wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die TTNT als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC-QLQ-CIPN20 (PN-Symptomatik)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des EORTC-QLQ-CIPN20 in den beiden Studienarmen wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. So wurde der EORTC-QLQ-CIPN20 im SVd-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-CIPN20 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dies stellt einen sonstigen Aspekt dar, der zu Verzerrungen dieses Endpunktes führen könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Beim EORTC-QLQ-CIPN20 handelt es sich um einen Fragebogen, der die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität der Patienten in Bezug auf die Periphere Neuropathie abfragt.

Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso besteht als sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, dass die Erhebung des EORTC-QLQ-CIPN20 in den beiden Studienarmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde. So wurde der EORTC-QLQ-CIPN20 im SVd-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-CIPN20 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dennoch wurde die Analyse des EORTC-QLQ-CIPN20 für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den EORTC-QLQ-CIPN20 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Endpunkt: EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der EQ-5D-VAS in den beiden Studienarmen wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. So wurde die EQ-5D-VAS im SvD-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde die EQ-5D-VAS im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dies stellt einen sonstigen Aspekt dar, der zu Verzerrungen dieses Endpunktes führen könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Beim EQ-5D-VAS handelt es sich um die visuelle Analogskala des Fragebogens EQ-5D, mit der Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand einschätzen können.

Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Einen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, stellt die Erhebung zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Studienarmen – entsprechend der Behandlungszyklen – dar. Im SvD-Studienarm beurteilten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-

VAS jeweils an Tag 1 der 5 Wochen-Zyklen und im Vd-Studienarm jeweils an Tag 1 der 3-Wochen-Zyklen aus (nach Zyklus 8 auch im Vd-Studienarm – entsprechend der Behandlung – jeweils an Tag 1 im 5-Wochen-Zyklus). Da die Analyse der EQ-5D-VAS für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt wurde, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts liegen nicht vor.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und -items)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

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:

Die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 in den beiden Studienarmen wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. So wurde der EORTC-QLQ-C30 im SvD-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-C30 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dies stellt einen sonstigen Aspekt dar, der zu Verzerrungen dieses Endpunktes führen könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Beim EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Patienten, die unter onkologischen Erkrankungen leiden, ihre allgemeine Symptomatik und Lebensqualität einschätzen können (nicht Myelom-spezifisch). Die drei Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz, sowie die sechs einzelnen Symptomitems Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie, und finanzielle Schwierigkeiten des EORTC-QLQ-C30 werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der patienten-berichteten Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso besteht als sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, dass die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 in den beiden Studienarmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde. So wurde der EORTC-QLQ-C30 im SVd-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-C30 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dennoch wurde die Analyse des EORTC-QLQ-C30 für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts liegen auch nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die Symptomskalen und -items des EORTC-QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globale Gesundheit/Lebensqualität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

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:

Die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 in den beiden Studienarmen wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. So wurde der EORTC-QLQ-C30 im SvD-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-C30 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dies stellt einen sonstigen Aspekt dar, der zu Verzerrungen dieses Endpunktes führen könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Beim EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Patienten, die unter onkologischen Erkrankungen leiden, ihre allgemeine Symptomatik und Lebensqualität einschätzen können (nicht Myelom-spezifisch). Die fünf Funktionsskalen Physis, Rollen, Emotionen, Soziales und Kognition, sowie die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität werden der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet.

Das Verzerrungspotential entspricht denen der Symptomskalen und -items. Da die Studie BOSTON nicht verblindet ist, kann eine mögliche Verzerrung der patientenberichteten Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso besteht als sonstiger Aspekt, der das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnte, dass die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 in den beiden Studienarmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde. So wurde der EORTC-QLQ-C30 im SvD-Studienarm an Tag 1 eines 5-Wochen-Zyklus und im Vd-Studienarm an Tag 1 eines 3 Wochen-Zyklus erhoben (nach Zyklus 8 wurde der EORTC-QLQ-C30 im 5-Wochen-Zyklus erhoben). Dennoch wurde die Analyse des EORTC-QLQ-C30 für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung durchgeführt, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts liegen nicht vor.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für die Funktionsskalen und die Skala globale Gesundheit/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 zwar als hoch eingestuft, bei konsistenten Ergebnissen und großen Effekten können trotzdem Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Endpunkt: UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der UE wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Behandlung durchgeführt, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der

Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Daher kann die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden.

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:

Da die Feststellung von UE unabhängig von der Kenntnis der Intervention ist, führt das offene Studiendesign der Studie BOSTON zu keinem erhöhten Verzerrungspotential. Die Analyse der UE wurde für alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Behandlung durchgeführt, die in die Studie eingeschlossen waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Dies ist das korrekte Vorgehen bei der Auswertung der Sicherheits-Endpunkte, allerdings kann daher die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunktes beeinflussen könnten, liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für UE als gering und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen 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:

Anhang 4-G: Vollständige Darstellung der für dieses Dossier relevanten Ergebnisse

Anhang 4-G ist diesem Modul als separates Dokument beigelegt. Er enthält weitere Ergebnisse zu Abschnitt 4.3.1.3.1.4 (KM-Kurven zu UE mit nicht signifikantem Ergebnis) und die vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen der Studie BOSTON, d. h. sowohl solche mit signifikantem Interaktionsterm, als auch solche, mit nicht signifikantem Interaktionsterm. Die Subgruppenanalysen werden als modifizierte Ausgabe der Statistiksoftware dargestellt.