

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Selinexor
multiples Myelom (mind. 1 Vortherapie,
Kombination mit Bortezomib und
Dexamethason)**

Berlin, den 23. Januar 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Selinexor (multiples Myelom (mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1480,

Auftrag: A22-100, Version 1.0, Stand: 23.12.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-863.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-10-01-D-863:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Dossierbewertung und Zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Eingeschlossene Studie	6
Subgruppenanalysen.....	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Endpunkte Nutzen.....	7
Bewertung des IQWiG	7
Gesamtüberleben (OS).....	7
Morbidität	7
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Endpunkte Schaden	8
Bewertung des IQWiG	8
Nebenwirkungen.....	8
Bewertung der AkdÄ.....	9
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Bewertung des IQWiG	9
Bewertung der AkdÄ.....	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Selinexor ist ein reversibler, kovalenter, selektiver Inhibitor des nukleären Exports (SINE), der spezifisch Exportin 1 (XPO1) blockiert. XPO1 ist der Hauptvermittler des Kernexports vieler Frachtproteine, darunter Tumorsuppressorproteine (TSPs), Wachstumsregulatoren und mRNAs von wachstumsfördernden (onkogenen) Proteinen. Die XPO1-Hemmung durch Selinexor führt zu einer deutlichen Ansammlung von TSPs im Zellkern, zum Stillstand des Zellzyklus, zur Reduzierung verschiedener Onkoproteine wie c-Myc und Cyclin D1 und zur Apoptose von Krebszellen. Die Kombination von Selinexor und Dexamethason und/oder Bortezomib zeigte synergistische zytotoxische Wirkungen bei multiplem Myelom in vitro und erhöhte die Anti-Tumor-Aktivität in murinen Xenotransplantat-Modellen des multiplen Myeloms in vivo, einschließlich solcher, die gegen Proteasom-Inhibitoren resistent sind (1).

Selinexor ist zugelassen:

- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.
- in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist (1).

In der vorliegenden frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selinexor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none">• 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

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-transplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.

c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der ZVT die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.

Bewertung der AkdÄ

Die ZVT entspricht in ihrer praktischen Umsetzung nicht dem heutigen Versorgungsstandard in Deutschland. Bortezomib war in der Studie die häufigste der verwendeten Vortherapien. Eine erneute Verwendung von Bortezomib war bereits nach sechs Monaten erlaubt (empfohlen in der deutschen S3-Leitlinie (2) evtl. nach zwölf Monaten).

Zudem waren 9 % der Patienten, die Selinexor + Bortezomib + Dexamethason (SVD) und 14 % der Patienten, die Bortezomib + Dexamethason (VD) erhielten, gegenüber einer vorherigen Bortezomib-Therapie refraktär (IQWiG Dossierbewertung S. I.25, Tabelle 9). Der Einschluss dieser Patientinnen und Patienten war nicht gerechtfertigt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 25, Tab. 9]

Auch die Durchführung des „Cross-over“ vom VD-Arm in den SVD-Arm ist nicht adäquat: Bei Progress unter VD führt die weitere Gabe vor allem von Bortezomib zu einer signifikanten Toxizität ohne davon zu erwartenden Patientennutzen. Dieses „Switching“ erfolgte bei

32 % (n = 66) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm und trägt erheblich zur Verzerrung der Studienergebnisse einschließlich des Gesamtüberlebens (OS) bei; die negativen Auswirkungen betreffen nur den Kontrollarm. Des Weiteren problematisch ist der mit 65 % hohe Anteil der Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation vor Beginn des Vergleichs (Waren die Patienten nicht geeignet? Dazu fehlen Angaben.). Im Verlauf des Vergleichs, bei Progression der Erkrankung bleibt offen, warum keine autologe Stammzelltherapie erfolgte (Waren die Patienten nicht geeignet? Auch hierzu fehlen Angaben.).

Im Versorgungsstandard in Deutschland würde in Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie (2) heute wie folgt verfahren:

- für die Mehrheit der behandelten Patienten würde eine Triplet-Therapie verwendet werden
- vor einem erneuten Einsatz von Bortezomib wäre in der Regel zunächst eine Therapie unter Einschluss von Lenalidomid, Daratumumab, Carfilzomib und ggf. weiteren Wirkstoffen zum Einsatz gekommen
- für einen Teil der Patienten wäre möglicherweise eine autologe Transplantation indiziert gewesen.

Da in der Liste der Vortherapien nur die einzelnen Komponenten und nicht Kombinationen und Sequenzen aufgeführt sind, kann nicht beurteilt werden, für welche Patienten ein erneuter Versuch mit VD dem aktuellen Standard entsprochen hätte und deshalb als ZVT gerechtfertigt gewesen wäre. Sicher wäre das nur eine Minderheit gewesen.

Eingeschlossene Studie

Zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie BOSTON (3), eine abgeschlossene, offene, aktiv kontrollierte, randomisierte Studie zum Vergleich von SVD (n = 196) gegenüber einer Therapie mit VD (n = 207) vor. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom mit ein bis drei Vortherapien. Der Eastern-Cooperative-Oncology-Group(ECOG)-Performance-Status (PS) musste einen Wert von 0 bis 2 aufweisen. Seit der letzten Bortezomib-Therapie mussten mindestens sechs Monate vergangen sein. Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung für eine Stammzelltherapie war kein Einschlusskriterium, eine erfolgte autologe Stammzelltransplantation musste mindestens einen Monat zurückliegen. Laut Fachinformation von Bortezomib ist eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung eine Voraussetzung für den Beginn einer Behandlung mit VD. In der Studie BOSTON haben etwa 65 % der Patientinnen und Patienten keine vorherige Stammzelltransplantation erhalten. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.15–I.29]

Subgruppenanalysen

Bewertung der AkdÄ

Die Subgruppenanalysen erlauben keine validen Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung.

Der pU reklamiert einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität auf Grund eines berechneten OS-Vorteils für den SVD-Arm in einer post hoc gebildeten Ländergruppe (EU/GB/NA), die dem deutschen Versorgungskontext nahekommen soll. Abgesehen vom deskriptiven Charakter der Analyse ist die postulierte Vergleichbarkeit des Versorgungsstandards dieser Ländergruppe, die u. a. Bulgarien, Griechenland, Polen, Rumänien, Tschechische Republik und Ungarn einschließt, fragwürdig.

Endpunkte Nutzen

Bewertung des IQWiG

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings ist dieses Ergebnis bereits wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit „Treatment Switching“ vom Vergleichs- in den Interventionsarm und der fehlenden Angaben zu den Folgetherapien potenziell hoch verzerrt. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Hinzu kommt außerdem, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation im hinteren Verlauf der Kurven kreuzen. Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Alter könnte die sich kreuzenden Verlaufskurven möglicherweise erklären. Ohne genaue Angaben dazu, wie viele der Patientinnen und Patienten sich in der jeweiligen Subgruppe (Alter ≥ 65 Jahre und Alter < 65 Jahre) befinden, die aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Selinexor gewechselt haben und zu welchem Zeitpunkt die Wechsel stattgefunden haben, lassen sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretieren. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.30–I.44]

In der Gesamtschau werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als nicht sinnvoll interpretierbar eingeschätzt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigte sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD; ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CIPN20, liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.

Es lag kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD vor; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD; ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD lag nicht vor; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu den Endpunkten Nutzen zu.

Endpunkte Schaden

Bewertung des IQWiG

[IQWiG Dossierbewertung, S. I.30–I.44]

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von SVD im Vergleich zu VD. Für beide Endpunkte ergab sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SVD im Vergleich zu VD, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE) und Katarakt (schwere UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Katarakt zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von SVD im Vergleich zu VD. Für diese Endpunkte zeigte sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD.

Periphere Neuropathie (schwere UE)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von SVD im Vergleich zu VD; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UE

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von SVD im Vergleich zu VD. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD.

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen besteht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SVD im Vergleich zu VD. Bei Männern gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von SVD gegenüber VD; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für männliche Patienten nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu den Endpunkten Schaden zu.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

Insgesamt ergeben sich für das IQWiG ausschließlich negative Effekte für SVD im Vergleich zu VD. Alle diese negativen Effekte betreffen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.45–I.49]

Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen und die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität nicht sinnvoll interpretierbar sind, ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.

In der vorliegenden Datensituation sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretierbar. Dies betrifft auch die beobachtete Effektmodifikation durch das Alter, die einen Nachteil für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und einen Vorteil für die ≥ 65-Jährigen zeigt.

Es lässt sich für das IQWiG aufgrund der beschriebenen Datensituation weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen ableiten.

Bewertung der AkdÄ

Die Daten zum progressionsfreien Überleben zeigen einen Vorteil von SVD gegenüber VD; ein Zusatznutzen lässt sich daraus für das Gesamtkollektiv jedoch nicht belegen. Zum einen, weil die Mehrheit der Patienten keine adäquate ZVT erhalten hat und zum anderen ergibt sich kein Hinweis auf einen Vorteil für das OS oder ein sicherer nachweisbarer Vorteil für die Lebensqualität.

Dem steht eine erhöhte Nebenwirkungsrate gegenüber, mit Ausnahme der Neuropathien, die aufgrund der niedrigeren Bortezomib-Dosis seltener beobachtet wurden.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, einen **Zusatznutzen** gegenüber der ZVT als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. Stemline Therapeutics B. V.: Fachinformation "Nexpovio 20 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2022.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0350Ll_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf (letzter Zugriff: 12. Januar 2023). Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/0350L, Stand: Februar 2022.
3. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1563-1573.