

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

23. Januar 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Selinexor

(Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)

veröffentlicht am 2. Januar 2023

Vorgangsnummer 2022-10-01-D-864

IQWiG Bericht Nr. 1475

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Selinexor (Nexpovio®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Selinexor (Nexpovio®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Selinexor ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 4 Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Mitteln und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression aufgetreten ist. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Patienten-individuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es blockiert Exportin 1 (XPO1).
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, offene Phase-IIb-Studie STORM zur Kombination Vergleich von Selinexor + Dexamethason bei intensiv vorbehandelten Pat. Der Median der Vortherapien lag bei 7.
- Selinexor führte im Zulassungskollektiv zu einer Ansprechrate von 23,8%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 2,79 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 7,56 Monaten. In indirekten Vergleichen liegen die Ergebnisse oberhalb von Ergebnissen vergleichbarer Pat. aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) und aus MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure).
- Häufigste Nebenwirkungen im Selinexor-Arm waren Thrombozytopenie und Fatigue. Die Rate belastender Neuropathien war im Selinexor-Arm signifikant niedriger. Die Erhebungszeitpunkte der Neuropathie waren in den beiden Studienarmen nicht identisch.
- Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse stehen Thrombozytopenie, Fatigue und Diarrhoe.

Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM nach multiplen Vortherapien. Eine vergleichende Bewertung gegenüber den anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung [1, 2]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1, 2]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien

gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe. Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasom-inhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten [3]. In Studien aus den beiden letzten Jahren liegt die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [4-6]. Der bisher große, ungedeckte medizinische Bedarf für diese Patientengruppe wird in den letzten Jahren zunehmend durch neue Arzneimittel unterschiedlicher Substanzklassen gelindert.

- Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es bindet selektiv an das Exportprotein Exportin 1 (XPO1). Dadurch reichern sich XPO1-abhängige Proteine im Zellkern an, darunter auch Tumorsuppressorproteine, der Glukokortikoid-Rezeptor und mRNA von Onkoproteinen. Deren Akkumulation führt zum Zellzyklus-Arrest und zu Apoptose. XPO-1 wird in resistenten Tumorzellen überexprimiert. Selinexor wird oral appliziert.

Daten aus der Zulassungsstudie zu Selinexor sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Selinexor beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
STORM [7], Dossier	nach >4 Vor- therapien	-	Selinexor + Dexamethason	102	23,8 ⁵	2,79	7,56
XPORT-MM- 028	nach >4 Vor- therapien	-	Selinexor + Dexamethason	11			11,43

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² ORR – Ansprechrare, mindestens ein partielles Ansprechen (PR); ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ **Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Selinexor

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie STORM. Sie wurde von Mai 2015 bis März 2018 durchgeführt. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 7. September 2019. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. In der Erstpublikation waren 122 Pat. eingeschlossen. Sie hatten im Median 7 Vortherapien erhalten.

Zusätzlich werden im Dossier der in Griechenland und Israel durchgeführten, offenen, einarmigen Studie XPORT-MM-028 dargestellt. Hier wurden verschiedene Dosierungen von Selinexor getestet. Eingeschlossen im Dossier sind Daten der 11 Pat. mit der von der EMA zugelassenen Dosierung.

Verglichen werden die STORM-Daten mit Daten aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) und aus MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure). Auch die Ergebnisse des Vergleichs mit den Daten aus MAMMOTH wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit in STORM lag bei 7,56 Monaten.

Im indirekten Vergleich gematchter Pat. lag die mediane Überlebenszeit der Pat. aus FHAD bei 4,21 Monaten, in MAMMOTH bei 6,9 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von STORM. Eine mindestens partielle Remission wurde bei 23,8% der Pat. erreicht.

Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer, sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigt sich ein Median von 2,79 Monaten.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in STORM mittels des validierten Fragebogens FACT-MM erhoben. Dabei zeigte 68,5% der Pat. im intraindividuellen Vergleich keine klinisch relevante Verschlechterung ihrer Lebensqualität.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Aufgrund der größeren Patientenpopulation referenzieren wir hier auf die Gesamtstudie mit 123 Pat. [7]. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Fatigue (73%), Übelkeit (72%) und Anämie (67%). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (59%), Anämie (44%) und Hyponatriämie (22%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 18%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Die vom pU vorgelegten Daten der indirekten Vergleiche werden aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung akzeptiert. Der Bericht wurde ohne Beteiligung

von Pat. erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Die in diesem Verfahren bewertete Studie wurde bereits 2015 gestartet. Der Median der Vortherapien lag bereits in der Zulassungsstudie STORM bei 7. Zwischenzeitlich hat sich die Therapie des Multiplen Myeloms sehr rasch weiterentwickelt. Inzwischen können Pat. über Jahre bis Jahrzehnte mit der Erkrankung bei guter Lebensqualität leben. Dabei besteht weiterhin ein Bedarf an wirksamen, verträglichen und für die Pat. gut applizierbaren Arzneimitteln. Hierzu gehört die orale Therapie mit Selinexor + Dexamethason.

In der pivotalen Studie STORM führte Selinexor bei etwa einem Viertel der Pat. zu einer mindestens partiellen Remission. Im indirekten Vergleich waren die Überlebenszeiten länger als die Ergebnisse vergleichbarer Pat.

Die große Mehrzahl der Nebenwirkungen ist im Grad 1 oder 2. Sie beeinträchtigen die Lebensqualität der Pat. nicht. Die hämatologischen Nebenwirkungen erfordern ein regelmäßiges Monitoring und ggf. eine Dosisanpassung.

Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM nach multiplen Vortherapien. Eine vergleichende Bewertung gegenüber den anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman F et al.: Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33:2266-2275, 2019. DOI: [10.1038/s41375-019-0435-7](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7)
4. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C et al.: Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther* 43:1983-1996, 2021. DOI: [10.1016/j.clinthera.2021.09.013](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.013)
5. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al.: KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleuceel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 11:116, 2021. DOI: [10.1038/s41408-021-00507-2](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00507-2)
6. Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.: LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* Mar 24, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
7. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
8. Cornell R, Hari P, Tang S et al.: Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. *Am J Hematol* 96:E5-E8, 2021. DOI: [10.1002/ajh.26010](https://doi.org/10.1002/ajh.26010)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik 5, Nürnberg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.