

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. 1 Vortherapie,
Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)**

veröffentlicht am 2. Januar 2023

Vorgangsnummer 2022-10-01-D-863

IQWiG Bericht Nr. 1480

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 Bortezomib und Dexamethason zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Multiplen Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. 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		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Patienten-individuelle Therapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es blockiert Exportin 1 (XPO1).
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie BOSTON zum Vergleich von Selinexor / Bortezomib / Dexamethason versus Bortezomib / Dexamethason. Bortezomib wurde Selinexor-Arm einmal wöchentlich, im Kontrollarm zweimal wöchentlich appliziert. Etwa 70% der Pat. in der Zulassungsstudie hatten eine Bortezomib-Vortherapie.
- Selinexor führte gegenüber dem Kontrollarm zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 3,78 Monate; HR 0,71) und zur Erhöhung mindestens partieller Remissionen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.
- 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.
- Die allgemeine Lebensqualität war in beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.

Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM. Der Zusatznutzen im aktuellen Versorgungskontext ist angesichts der Verfügbarkeit einer Vielzahl weiterer, hochwirksamer Therapieoptionen beim rezidivierten/refraktären MM und dem Fehlen direkt vergleichender Daten zwischen diesen Innovationen nicht quantifizierbar. Bei der Bewertung der neurologischen Nebenwirkungen ist die niedrigere Dosierung von Bortezomib im Selinexor-Arm und die Verfügbarkeit von alternativen Proteasom-Inhibitoren in der Versorgung zu berücksichtigen.

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 der Zweitlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt, dass im ersten Rezidiv eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid angewendet werden soll.

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. Die Wirksamkeit wurde zuerst bei intensiv vorbehandelten Pat. gezeigt [3, 4]. Selinexor wird oral appliziert.

Daten aus der Zulassungsstudie zu Selinexor bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Selinexor beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁴
BOSTON [5], Dossier	nach 1-3 Vortherapien	Bortezomib + Dexamethason	Selinexor + Bortezomib + Dexamethason	402	63,3 vs 76,9 p = 0,0031	9,46 vs 13,24 0,71 p = 0,0124	32,76 vs 36,67 ⁶ 0,88 ⁷ n. s. ⁸

¹ N - Anzahl Pat.; ² ORR – Ansprechrate, mindestens ein partielles Ansprechen (PR); ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

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, randomisierte, offene Phase-III-Studie BOSTON. Sie wurde im Juni 2017 gestartet. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Der finaler Datenschnitt zur Wirksamkeit erfolgt am 15. 2. 2021. Zusätzlich werden Daten eines ergänzenden Datenschnittes vom 22. 3. 2022 im Dossier präsentiert. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5-8].

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 BOSTON war mit **32,76** vs **36,67** Monaten nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungssarmen. Da die Gesamtüberlebenszeit um etwa 2 Jahre länger als das mittlere progressionsfreie Überleben lag, wird die Gesamtüberlebenszeit vor allem durch die Art und Wirksamkeit der Nachfolgetherapien beeinflusst.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde mit **9,46** vs **13,24** Monaten statistisch signifikant verlängert.

Im Selinexor-Arm lag die Ansprechrate mit **63,3** vs **76,9** Monaten signifikant höher als im Kontrollarm.

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

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in BOSTON bei allen Pat. mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im Therapieverlauf keine signifikanten Unterschiede.

Darüber hinaus wurden neurologische Symptome mittels der EORTC-QLQ-CIPN20-Skala erfasst. Dabei ergab sich für Sensorik eine signifikant geringere Polyneuropathie-bedingte Symptomlast im Selinexor-Arm. Bei der Motorik zeigte sich ein späteres Eintreten der Verschlechterung der Symptome.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Selinexor-Arm auftraten, waren Thrombozytopenie (39%), Fatigue (13%), Anämie (16%) und Pneumonie (11%). Periphere Neuropathien traten seltener als im Kontrollarm auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 18%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht weist einige inhaltliche Defizite bei patientenrelevanten Endpunkten wie der Bewertung der Neuropathie (Dosis, Schweregrad CTCAE Grad 1/2, Risikofaktoren) und beim progressionsfreien Überleben auf. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. In Kombination mit Bortezomib und Dexamethason führte Selinexor zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Re-Therapie mit Bortezomib

69,4% der Pat. in BOSTON hatten eine Bortezomib-Vorbehandlung. Zum jetzigen Zeitpunkt ist in Deutschland eine so hohe Rate von Re-Therapien mit Bortezomib ungewöhnlich. Bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor würde eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, vor allem mit Carfilzomib, oder mit einer anderen Substanzgruppe empfohlen.

Endpunkte

Progressionsfreies Überleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt. In der HTA-Methodik des IQWiG wird PFÜ nicht bewertet. Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben hier den Terminus PFÜ plus eingebracht. Er bedeutet, dass neben der Verzögerung des manchmal nur bildgebend oder laborchemisch nachweisbaren Progresses auch ein direkt klinisch relevanter Nutzen für die Pat. nachweisbar sein muss. Das kann z. B. eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Reduktion der Nebenwirkungen sein.

In diesem Verfahren liegt im Selinexor-Arm eine niedrigere Neuropathie-Rate vor [8]. Neuropathie ist eine sehr belastende Nebenwirkung, bereits im Schweregrad CTCAE Grad 1/2. Die Fokussierung des IQWiG-Berichtes auf Nebenwirkungen im Grad 3/4 entspricht hier nicht dem Stand des Wissens und nicht der Versorgungsrealität. Die hohe Rate an Neuropathien im Kontrollarm von BOSTON ist auch durch die doppelt so hohe Bortezomib-Dosis im Vergleich zum Selinexor-Arm bedingt. Im Kontrollarm wurde Bortezomib an den Tagen 1 und 4, 8 und 11 usw. appliziert, im Selinexor-Arm wurde Bortezomib nur einmal wöchentlich gegeben. Auf ärztlicher Seite gibt es eine hohe Sensitivität für die neurologischen Nebenwirkungen. Beim Bestehen oder beim Auftreten von PNP-Zeichen würde Bortezomib durch ein nicht-neurotoxisches Arzneimittel ersetzt. Hierbei werden auch Nebenwirkungen im Schweregrad 1/2 berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Die Selinexor-assoziierten Nebenwirkungen Übelkeit und Fatigue werden in der klinischen Erfahrung von Pat. als belastend erlebt. In der Erfassung der Lebensqualität in BOSTON zeigte sich das allerdings nicht in einer messbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Selinexor ist eine weitere Option bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM. Der Zusatznutzen im aktuellen Versorgungskontext ist angesichts der Vielzahl weiterer, hochwirksamer Therapieoptionen beim rezidivierten/refraktären MM und dem Fehlen direkt vergleichender Daten nicht quantifizierbar.

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. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019;381(8):727–38.

4. 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)
5. 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 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
6. Mateos MV, Gavriatopoulou M, Facon T, et al. Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2021. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01071-9>.
7. Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by cytogenetic risk. Am J Hematol 96:1120–1130, 2021. DOI: [10.1002/ajh.26261](https://doi.org/10.1002/ajh.26261)
8. Sanchez L, Leleu X, Beaumont JL, et al. Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. Am J Hematol 96:E383–386, 2021. DOI: [10.1002/ajh.26282](https://doi.org/10.1002/ajh.26282)

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.