

Décision n°2023.0151/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité NEXPOVIO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 avril 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité NEXPOVIO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité NEXPOVIO reçue le 31 janvier 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 février 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 5 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament NEXPOVIO, dans l'indication « en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courte avec le temps.
- Il existe des traitements appropriés dans cette indication à savoir les anticorps anti BCMA.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté et ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il ne comble pas un besoin médical pourtant insuffisamment couvert.

- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante mais qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre de ce traitement peut être différée

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 avril 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sélinexor

NEXPOVIO 20mg,

Comprimé pelliculé

Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

- Myélome multiple
- Adulte

Synthèse

Avis **défavorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « NEXPOVIO est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, **lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).**»

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée, à savoir lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires) sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), dans la mesure où les anticorps bispécifiques sont disponibles à partir d'une ligne antérieure mais peuvent être également utilisés au même stade de la maladie que la spécialité NEXPOVIO (sélinexor), à savoir chez les patients penta-réfractaires.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

NEXPOVIO 20 mg (sélinexor) (DCI), comprimé pelliculé dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car

- malgré une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement l'exportine 1 (XPO1), la quantité d'effet observé est faible en termes de taux de réponse globale, son profil de tolérance est marqué par une toxicité élevée, son apport thérapeutique est difficilement quantifiable à l'égard des alternatives médicamenteuses du fait des données disponibles issues d'une étude monobras de phase IIb ;
- dans cette indication, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté et aucune nouvelle donnée clinique n'est attendu à ce stade de la maladie ;
- et il ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude STORM	12
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	20
5.2 Absence de traitement approprié	20
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	21
5.5 Recommandations	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	sélinexor (L01XX66) NEXPOVIO 20 mg, comprimé pelliculé – 12 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 3) (CIP : 34009 302 580 0 2) – 16 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 4) (CIP : 34009 302 580 1 9) – 20 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 5) (CIP : 34009 302 580 2 6) – 32 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 8) (CIP : 34009 302 580 4 0)
Laboratoire	Titulaire de l'AMM : STEMLINE THERAPEUTICS B.V. Exploitant : PHARMABLUÉ
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement ». – Périmètre de l'indication concerné par la demande : « NEXPOVIO est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). » Code ORPHA : ORPHA:29073
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/03/2021 – 26/03/2021 : AMM initiale conditionnelle via une procédure d'évaluation accélérée (« <i>accelerated assessment</i> ») en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement ; – 13/05/2022 : renouvellement de l'AMM initiale conditionnelle ; – 18/07/2022 : AMM initiale conditionnelle remplacée par une AMM complète non soumise à des obligations spécifiques. AMM associée à un PGR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) (spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut(s) particulier(s) ATU nominative (ATUn) depuis le 28/11/2018 dans : – le traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en association à la dexaméthasone après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38 ; – le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules, de haut grade, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, après au moins 2 lignes de traitement incluant des anthracyclines et un anti-CD20 (rituximab) et chez les patients inéligibles à la chimiothérapie intensive et à la greffe ; Autorisations d'accès compassionnel (AAC) depuis le 01/07/2021 dans ces mêmes indications. A la date du 05/01/2023, 140 patients ont pu bénéficier de NEXPOVIO (sélinexor) via les programmes d'ATUn et d'AAC dans l'indication faisant l'objet de ce dossier.
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie Les doses initiales recommandées de sélinexor et de dexaméthasone sont les suivantes : – 80 mg de sélinexor par voie orale les jours 1 et 3 de chaque semaine. – 20 mg de dexaméthasone par voie orale les jours 1 et 3 de chaque semaine, pris avec le sélinexor. Le traitement par sélinexor associé à la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique.
Mécanisme d'action	Le sélinexor est un inhibiteur covalent réversible sélectif de l'export nucléaire (SINE) qui bloque spécifiquement l'exportine 1 (XPO1). La XPO1 est le principal médiateur de l'export nucléaire de nombreuses protéines cargo telles que les protéines de suppression tumorale (TSP), les régulateurs de croissance et les ARNm des protéines (oncogènes) de promotion de la croissance tumorale. L'inhibition de la protéine XPO1 par le sélinexor conduit à une accumulation marquée des TSP dans le noyau, à l'arrêt du cycle cellulaire, à des réductions de plusieurs oncoprotéines telles que l'oncogène c-Myc et la cycline D1 et à l'apoptose des cellules cancéreuses.
Information au niveau international*	Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé trois AMM à la spécialité XPOVIO (sélinexor) dans les indications :

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	– le 03/07/2019 : « <i>In combination with dexamethasone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</i> » – le 22/06/2020 : « <i>For the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from follicular lymphoma, after at least 2 lines of systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s)</i> » – le 18/12/2020 : « <i>In combination with bortezomib and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy</i> »
Autres indications de l'AMM	NEXPOVIO (sélinexor) est également indiqué « En association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur ».
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 5 avril 2023. • Date d'adoption : 5 avril 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (Audition) - « Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) » Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération tumorale de plasmocytes clonaux envahissant la moelle osseuse et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement, les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liée à une amylose AL. Finalement, l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore

considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018¹.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP)².

DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant des corticoïdes avec un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan³.

En cas de rechute ou de progression après un 1^{er} traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone². La spécialité EMPLICITI (élotuzumab) a obtenu une AMM « en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur ». À noter, dans cette indication, la Commission de la Transparence a octroyé un SMR modéré et une ASMR V dans son avis du 7 décembre 2022⁴.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (légalidomide) :

- IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les lignes ultérieures.
- FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD.
- DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne)

¹ Institut national du cancer. Le myélome multiple : points clés. MAJ le 02/06/2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

² Dimopoulos MA et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence concernant la spécialité DARZALEX (daratumumab) du 22/04/2020 et du 09/03/2022.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence concernant la spécialité EMPLICITI (élotuzumab) du 07/12/2022.

dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

- SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et n'ayant pas reçu antérieurement DARZALEX (daratumumab).

EMPLICITI (élotuzumab) a également une AMM « en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement ». Dans cette indication, la Commission de la Transparence a octroyé un SMR faible et une ASMR V dans son avis du 18 janvier 2023⁵.

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMID, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie.

Les recommandations américaines de 2023 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶ préconisent :

- chez les patients ayant reçu 4 traitements antérieurs dont un IMID, un IP et un anti-CD38, ABECMA (idecabtagene vicleucel) ou CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), médicaments de thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA (B-cell maturation antigen), qui sont actuellement disponibles en France via le système d'accès précoce post-AMM ;
- en cas de maladie réfractaire à au moins 2 IP, 2 IMID et un anti-CD38, l'association sélinexor/dexaméthasone.

TECVAYLI (teclistamab), anticorps monoclonal bispécifique, est disponible en accès précoce post AMM depuis le 8 septembre 2022⁷ dans l'indication : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ». Dans son avis du 8 mars 2023, la Commission de la Transparence avait octroyé un SMR important et une ASMR V dans l'indication : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement »⁸.

L'elranatamab, anticorps bispécifique, est disponible en accès précoce pré-AMM depuis le 2 février 2023⁹ dans l'indication : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence concernant la spécialité EMPLICITI (elotuzumab) du 18/01/2023.

⁶ NCCN. Multiple myeloma. Version 3.2023. 08/12/2022

⁷ HAS. Décision n°2022.0294/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI (teclistamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368671/fr/decision-n-2022-0294/dc/sem-du-8-septembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-tecvayli-teclistamab

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de TECVAYLI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3424343/fr/tecvayli-08032023-avis-ct19996

⁹ HAS. Décision n°2023.0035/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELRANATAMAB. Disponible sur : https://has-sante.fr/jcms/p_3411595/fr/decision-n2023-0035/dc/sem-du-2-fevrier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-elranatamab

progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin), anticorps monoclonal humain conjugué à un agent cytotoxique ciblant le récepteur BCMA, a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Dans son avis du 02 décembre 2021, le collège de la HAS a indiqué que cette thérapie n'était plus disponible¹⁰.

En France, le melphalan flufenamide était disponible en accès compassionnel dans l'indication « traitement du myélome multiple réfractaire, en association à la dexaméthasone, chez les patients réfractaires à un IP, un anti-CD38 et un IMiD, après un traitement par anti-BCMA, sélinexor et CAR T cell, ou non éligibles à ces traitements, sans possibilité d'inclusion dans un essai clinique ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et ne fait actuellement pas l'objet d'une prise en charge en France.

¹⁰ HAS. Décision n° 2021.0311/DC/SEM du 2 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ABECMA.

→ Traitements médicamenteux

L'identification des alternatives a été faite dans le périmètre de l'une des indications de l'AMM concernée par la demande d'accès précoce. Dans ce cadre, les alternatives de NEXPOVIO (sélinexor) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
ABECMA (idecabtagene vicleucel) BMS	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs , incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	15/12/2021 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) Janssen-Cilag	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs , incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	23/04/2022 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
TECVAYLI (teclistamab) Janssen-Cilag	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	08/03/2023 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

La spécialité Erlanatamab, qui dispose d'une autorisation précoce⁹ « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu **au moins trois traitements antérieurs**, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)» est retenue comme alternatives à NEXPOVIO (sélinexor).

La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) a fait l'objet d'une évaluation par la Commission à la suite de l'obtention d'une AMM conditionnelle datée du 25 août 2020. Dans son avis du 02 décembre 2021¹⁰, le collège de la HAS a indiqué que cette thérapie n'était plus disponible. Cette spécialité ne peut donc pas être considérée comme une alternative.

A noter, les alternatives thérapeutiques énoncées, à l'exception de BLENREP (belantamab mafodotin), sont indiquées à partir d'une ligne de traitement ultérieure mais peuvent être également utilisé au même stade de la maladie que la spécialité NEXPOVIO (sélinexor), à savoir chez les patients penta-réfractaires.

➡ **Traitements non-médicamenteux**

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par des alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de NEXPOVIO (sélinexor) repose sur une étude de phase IIb (STORM), multicentrique, non comparative, en ouvert, réalisée chez 123 patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitements antérieures et dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et au daratumumab ainsi qu'à la dernière ligne de traitement reçue.

Le laboratoire a également fourni des données issues de la littérature, dont des résultats de deux comparaisons indirectes :

- MAMMOTH^{11, 12} *versus* STORM dans laquelle l'ensemble des données de la cohorte MAMMOTH a été utilisée pour générer une cohorte de patients similaires à ceux de l'étude STORM partie 2 dans l'objectif de comparer la survie globale et le taux de réponse global avec les traitements disponibles en pratique courante aux États-Unis par rapport à l'association sélinexor 80 mg par voie orale (PO) + dexaméthasone PO à faible dose (20 mg) (Sd)
- FHAD¹³ *versus* STORM avec pour objectif de caractériser et de comparer la survie globale des patients atteints d'un myélome multiple penta-exposés et triple-classe réfractaires, traités en vie réelle et qui n'avaient pas reçu l'association Sd (cohorte FHAD) par rapport à la survie globale de patients similaires traités par l'association Sd dans la partie 2 de l'étude STORM (cohorte STORM).
- Une analyse rétrospective¹⁴ des données de tolérance groupées de 437 patients traités par sélinexor, en monothérapie ou en association, issues de quatre études cliniques, dont l'étude STORM et l'étude BOSTON¹⁵.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude STORM

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2b, multicentrique, non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'effet du sélinexor 80 mg par voie orale (PO) en association à la dexaméthasone PO à faible dose (20 mg) (Sd) deux fois par semaine (cycles de quatre semaines) en termes de taux de réponse globale (ORR) chez

¹¹ Cornell R, et al. Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with sélinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. Am J Hematol. 2021;96(1):E5-E8.

¹² Costa LJ, et al. Overall Survival of Triple Class Refractory, Penta-Exposed Multiple Myeloma (MM) Patients Treated with Sélinexor Plus Dexamethasone or Conventional Care: A Combined Analysis of the STORM and Mammoth Studies. Blood. 2019;134 - 3125.

¹³ Richardson PG, Jagannath S, Chari A, et al. Overall survival with oral sélinexor plus low-dose dexamethasone versus real-world therapy in triple-class-refractory multiple myeloma. EJHaem.2020;2(1):48-55.

¹⁴ Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, et al. Integrated safety profile of sélinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials. Leukemia. 2020;34(9):2430-2440.

¹⁵ L'étude BOSTON est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du sélinexor en association au bortézomib et à la dexaméthasone (SVd) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant reçu au moins une et pas plus de trois lignes de traitement antérieures

123 patients adultes atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitements antérieures et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un immunomodulateur (IMiD) et au daratumumab ainsi qu'à la dernière ligne de traitement reçue.

Le terme réfractaire était défini comme une réponse $\leq 25\%$ au traitement, une progression au cours du traitement ou une progression dans les 60 jours après la fin du traitement, selon les critères 2016 de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG).

L'étude était construite en deux parties :

- la partie 1 a inclus à la fois des patients atteints de myélome multiple quadruple-exposés/double classe réfractaire (lénalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib) et des patients penta-exposés/triple-classe réfractaire (réfractaire en plus à soit daratumumab soit isatuximab). Dans la partie 1, deux schémas posologiques ont été étudiés :
 - sélinexor 80 mg deux fois par semaine pendant 3 semaines de chaque cycle de 4 semaines et,
 - sélinexor 80 mg deux fois par semaine en continu dans des cycles de 4 semaines ; 20 mg de dexaméthasone deux fois par semaine ont été administrés avec chaque dose de sélinexor.
- la partie 2 a inclus uniquement des patients penta-exposés, triple-réfractaires défini comme des patients dont le myélome multiple a été précédemment traité par le lénalidomide, le pomalidomide, le bortezomib, le carfilzomib et le daratumumab (et un agent alkylant), et était réfractaire à un traitement antérieur par au moins un IMiD, au moins un IP et le daratumumab (et des glucocorticoïdes).

Pour la partie 1 et 2, l'étude consistait en :

- une visite d'inclusion qui avait lieu dans les 21 jours précédant l'administration de la première dose du traitement de l'étude ;
- une période de traitement qui devait durer jusqu'à 12 mois, mais il n'y avait pas de durée maximale de traitement. Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie, le décès, la survenue d'une toxicité qui ne puisse pas être gérée par les soins standards, ou le retrait de l'étude, selon la première éventualité.
- une période de suivi jusqu'à 12 mois après la dernière dose du traitement de l'étude ;
- la fin de l'étude avait lieu lorsque tous les patients avaient terminé la période de suivi de 12 mois.

Traitements reçus

Les patients ont été sélectionnés pour recevoir le protocole Sd : sélinexor par voie orale à la dose de 80 mg en association à la dexaméthasone par voie orale à la dose de 20 mg, administrés deux fois par semaine (jour 1 et jour 3).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR), évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères IMWG de 2016, définie par la proportion de patients qui obtiennent une réponse partielle confirmée ou meilleure, c'est-à-dire une très bonne réponse partielle (TBRP), une réponse complète (RC) ou une réponse complète stringente (RCs). Une réponse complète stringente est une RC avec, entre autres, l'absence de cellules clonales dans la biopsie de moelle osseuse par immunohistochimie.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des analyses, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient la durée de la réponse, le taux de

bénéfice clinique, le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression, le délai jusqu'à progression, le délai jusqu'au prochain traitement, la survie globale et la qualité de vie.

Les analyses de l'efficacité ont été effectuées sur la population ITTm, (intention de traiter modifiée). Cette population est constituée des patients de la partie 2 de l'étude ayant un myélome multiple penta-exposé et triple-réfractaire remplissant tous les critères d'inclusion (ou qui n'ont pas rempli tous les critères d'inclusion mais qui ont reçu une dérogation du promoteur pour participer à l'étude), et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (partielle ou complète). Cette population incluait les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une toxicité ou d'une PD et les patients qui sont décédés quelle qu'en soit la cause, y compris celles liées au traitement de l'étude ou à la maladie.

L'analyse principale du critère de jugement principal (ORR) a été conçue pour comparer le taux retrouvé sous le protocole Sd à un seuil minimal de ORR ($\geq 0,20$). L'analyse devait être effectuée en utilisant l'intervalle de confiance bilatéral exact à 95% ($IC_{95\%}$), calculé pour le taux ORR dans la population ITTm, et la significativité statistique était déclarée si la borne inférieure de cet intervalle était supérieure à 10%.

Une analyse complémentaire sur les critères de jugements étaient prévues au protocole dans la population penta-réfractaire, patients de la partie 2 de l'étude dont le myélome multiple était documenté comme réfractaire à deux IP (bortézomib et carfilzomib), à deux IMiD (légalidomide et pomalidomide) et à un Ac anti-CD38 (daratumumab), et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (partielle ou complète) (population de l'AMM).

Population de l'étude

Un total de 173 patients a été sélectionné pour être inclus dans la partie 2 de l'étude dont 123 ont reçu le traitement. A la date du cut-off (07/09/2019), la totalité des patients avaient arrêté le traitement dont 70 patients (56,9%) ayant progressé, 39 patients (31,7%) ayant présenté un EI et 5 patients (4,1%) suite à un retrait de consentement dont 3 perdus de vue.

La population ITTm était composée de 122 patients. Un patient ayant reçu l'association Sd (population ITT) n'a pas été inclus dans la population ITTm car il n'avait pas été précédemment traité par carfilzomib. La population penta-réfractaire (population de l'AMM) était composée de 83 patients issus de la partie 2.

Seules les caractéristiques des patients de la population penta-réfractaire (population de l'AMM) issus de la partie 2 de l'étude sont présentés.

L'âge médian des patients était de 65,3 ans avec une légère majorité d'hommes (61,4 %), et un délai médian entre le diagnostic et le traitement par sélinexor de 7,05 ans.

La majorité des patients avait un myélome multiple de stade ISS-R $\geq$ II (88,0%) et des anomalies cytogénétiques de haut risque (56,6%). Le nombre médian (min-max) de lignes de traitement antérieures était de 8 (4 – 18 lignes) avec 93,3% des patients ayant reçu ≥ 5 lignes antérieures, 54,2% ayant reçu ≥ 8 lignes antérieures et 36,1% ayant reçu ≥ 9 lignes antérieures. Le nombre médian de molécules préalablement administrées pour traiter le myélome était de 11 (7,0 - 20,0).

Soixante-sept patients (80,7%) avaient préalablement reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et deux patients (1,6%) un traitement antérieur par une thérapie CAR-T.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du cut-off (07/09/2019), une réponse partielle confirmée ou meilleure a été mise en évidence chez 21 patients penta-réfractaires, soit un taux de réponse globale évaluée par un CRI de 25,3% ($IC_{95\%}$ [16,4 ; 36,0]).

Parmi les 21 patients répondeurs, 1 patient (1,2%) avait une réponse complète stringente ou une réponse complète, 4 patients (4,8%) une très bonne réponse partielle et 16 patients (19,3%) une réponse partielle (Tableau 2).

Tableau 2: Étude STORM - Résultats sur le critère de jugement principal

	Population penta-réfractaire (N=83)
Taux de réponse globale (ORR) évaluée par un CRI	
n (%) [IC95%]	21 (25,3) [16,4 ; 36,0]
Réponse complète stringente (RCs)/Réponse complète (RC)	
n (%) [IC95%]	1 (1,2) [0,0 ; 6,5]
Très bonne réponse partielle (TBRP)	
n (%) [IC95%]	4 (4,8) [1,3 ; 11,9]
Réponse partielle (RP)	
n (%) [IC95%]	16 (19,3) [11,4 ; 29,4]
Réponse minimale (RM)	
n (%) [IC95%]	10 (12,0) [5,9 ; 21,0]
Maladie stable (MS)	
n (%) [IC95%]	32 (38,6) [28,1 ; 49,9]
Progression de la maladie (PD)/Non évaluable (NE)	
n (%) [IC95%]	20 (24,1) [15,4 ; 34,7]

Les résultats des critères de jugement secondaires ainsi que des analyses en sous-groupes ne seront pas présentés du fait de leur caractère exploratoire.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude STORM dans des analyses exploratoires à l'aide de l'auto-questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma* (FACT-MM). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces données.

3.2.2 Données issues de la littérature

Le laboratoire a fourni les publications de résultats de 2 études comparant les résultats d'efficacité de l'étude STORM, d'une part avec des données observationnelles de l'étude MAMMOTH^{11, 12}, et d'autre part avec celles de la base de données FLATIRON¹³ (FHAD, *Flatiron Health Analytic Database*).

Comparaison indirecte avec les données de la cohorte issues de l'étude MAMMOTH

L'étude rétrospective américaine MAMMOTH^{11,12} (*Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after THERapy failure*) a évalué, entre janvier 2017 et juin 2018, l'histoire naturelle de la maladie chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire au daratumumab. Cette étude incluait également un sous-groupe de patients réfractaires à un IP, un IMiD et un Ac anti-CD38. Ces patients n'avaient jamais reçu l'association Sd.

L'ensemble des données a été utilisée pour générer une cohorte de patients similaires à ceux de l'étude STORM partie 2 dans l'objectif de comparer la survie globale et le taux de réponse global avec les traitements disponibles en pratique courante aux États-Unis par rapport à l'association Sd.

Pour les patients de la cohorte STORM (n=64), le délai médian depuis le diagnostic initial était de 6,4 ans (min-max : 1,2-19,9) et de 5,0 ans (min-max : 0,9-14,5) pour les patients de la cohorte MAMMOTH (n=128), reflétant une maladie plus avancée chez les patients de la cohorte STORM. De plus, une plus grande proportion de patients a été réfractaire à un traitement par carfilzomib, pomalidomide et daratumumab dans la cohorte STORM que dans la cohorte MAMMOTH (93,8% *versus* 81,2%), ce qui traduit une maladie plus agressive chez les patients de la cohorte STORM.

Pour les deux cohortes, le nombre de lignes de traitements antérieurs étaient de 6.

Les patients de la cohorte STORM étaient traités par l'association sélinexor + dexaméthasone tandis que ceux de la cohorte MAMMOTH ont eu du pomalidomide (36,8%), du daratumumab (19,5%) du carfilzomib (18,8%) ou de l'elotuzumab (9,4%). Parmi les patients de la cohorte MAMMOTH, 10,9% ont aussi fait partie d'un essai clinique.

La comparaison indirecte entre les deux cohortes n'a pas été menée sur le même type de patients, notamment en ce qui concerne les caractéristiques de la maladie. Ceci limite la validité interne de la comparaison indirecte.

La validité de cette modélisation ne peut donc pas être assurée. Les résultats ne sont pas présentés.

Comparaison indirecte avec les données de la base FHAD

L'objectif de cette étude¹³ était de caractériser et de comparer la survie globale des patients atteints d'un myélome multiple penta-exposés et triple-classe réfractaires, traités en vie réelle et qui n'avaient pas reçu l'association Sd (cohorte FHAD) par rapport à la survie globale de patients similaires traités par l'association Sd dans la partie 2 de l'étude STORM (cohorte STORM).

Les données de la partie 2 de l'étude STORM utilisées correspondent à celles d'un *cut-off* au 17/08/2018. Les données de vie réelle ont été collectées à partir des dossiers médicaux électroniques de centres anticancéreux communautaires et universitaires américains issus de la base de données FHAD (*Flatiron Health Analytic Database*) ; les dossiers patients ont été évalués à partir du 01/01/2011 avec un *cut-off* de la base le 31/03/2018.

Les données de la cohorte FHAD sont extraites de la base de données américaine Flatiron, récoltées entre 2011 et 2018. Depuis, de nouvelles thérapies sont apparues dans le traitement du myélome multiple, ce qui limite la comparaison avec la cohorte STORM.

De plus, pour les patients de la cohorte STORM, le délai médian depuis le diagnostic initial était de 78,1 mois (min-max : 11,3-280,0) contre 42,1 mois (min-max : 10,1-82,1) pour les patients de la cohorte FHAD, reflétant une maladie plus avancée et avec une proportion plus élevée de patients réfractaires au carfilzomib, au pomalidomide et au daratumumab dans la cohorte STORM.

Compte tenu de l'existence possible d'une confusion résiduelle, la validité de cette modélisation ne peut pas être assurée. Les résultats ne sont pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

Etude STORM

Les données de tolérance présentées sont celles issues de la population ITT de l'étude STORM lors du *cut-off* du 07/09/2019. La durée médiane (min-max) du traitement de l'étude dans la partie 2 (sélinexor plus dexaméthasone) était de 9,0 semaines (1-76 semaines).

La majorité des patients ont eu une modification de dose de sélinexor au cours de l'étude, dont 98,4% avec une suspension ou une interruption de dose et 61,8% avec une réduction de dose. Le délai médian (min-max) de réduction de la dose était de 36,0 jours (8- 126 jours).

La totalité des patients inclus dans la partie 1 et 2 de l'étude (n = 202 patients) ont rapporté au moins un évènement indésirable sous traitement (EI) tous grades confondus, et qui étaient de grades ≥ 3 chez 193 patients (95,5 %). Les EI hématologiques les plus fréquents (>20% des patients) ont été la thrombocytopénie (75,2%), l'anémie (59,9%), la neutropénie (35,6%) et la leucopénie (30,2%). Les EI non hématologiques les plus fréquents (>20% des patients) ont été : nausées (74,3%), fatigue (65,3%), perte de poids (50,0%), diarrhée (47,0%), vomissements (42,1%), hyponatrémie (40,1%), constipation (23,8%) et dyspnée (25,2%).

Des EI graves ont été notés chez 123 patients (60,9%), dont les plus fréquents étaient des événements infectieux (pneumonie [7,9%] et septicémie [5,9%]) et d'ordre hématologique (thrombocytopénie [4,0%] anémie [3,0%]).

Au total, 48 patients étaient décédés dont 28 patients durant la partie 2 de l'étude : 20 décès à la suite d'un EI (dont 4 considérés comme lié au traitement : un hématome sous-dural, une pneumonie, une septicémie et un choc septique), 27 décès à cause de la progression de la maladie et un décès de cause non précisée.

Un EI ayant conduit à un arrêt du traitement a été rapporté chez 59 patients (29,2%) traités par Sd, dont les plus fréquemment rapporté sont la fatigue (5,4%), les nausées (5,0%), la perte de poids et de l'appétit (3,5% chacun), la thrombopénie (3,0%), l'asthénie (3,0%), les vomissements et la pneumonie (2,0% chacun).

Les EI d'intérêt particulier sont décrits dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Événements indésirables d'intérêt particulier

	sélinexor N=202 n (%)	
	Tous grades	Grade ≥ 3
Thrombocytopénie	152 (75,2 %)	131 (64,9 %)
Neutropénie	72 (35,6 %)	47 (23,3 %)
Neutropénie fébrile	5 (2,5 %)	5 (2,5 %)
Fatigue	136 (67,3 %)	40 (19,8 %)
Perte d'appétit	113 (55,9 %)	12 (5,9 %)
Perte de poids	101 (50,0 %)	2 (1,0 %)
Nausée/vomissement	159 (78,7 %)	21 (10,4 %)
Hyponatrémie	82 (40,6 %)	47 (23,3 %)
Etat confusionnel	34 (16,8 %)	15 (7,4 %)

Données issues de la littérature

Il a été identifié dans la littérature une publication de Gavriatopoulou et al. (2020)¹⁴ permettant de disposer des données de tolérance groupées issues de quatre études cliniques ayant évalué le sélinexor, seul ou en association, chez 437 patients atteints d'un myélome multiple.

Les principaux EI associés à la prise de sélinexor étaient : la thrombopénie (66 % des patients ; 22 % de grades 3 et 32 % de grades 4), le neutropénie (37% ; 20 % de grades 3 et 9 % de grades 4), des nausées (68% ; 6 % de grades 3) et des vomissements (37 %), des diarrhées (41 % ; 5 % de grades 3), de la fatigue (63 % ; 16 % grades 3), une perte d'appétit/perte de poids (53% ; 7 % de grades 3) et de l'hyponatrémie (32% ; 19 % de grades ≥ 3).

Plan de gestion du risque

Le résumé des risques du PGR de NEXPOVIO (sélinexor) (version 2.0 en date du 07/07/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Thrombocytopénie et hémorragie Infections graves dues à la neutropénie Fatigue Perte d'appétit Perte de poids Hyponatrémie État confusionnel
Risques importants potentiels	Syndrome de lyse tumorale Syndrome cérébelleux aigu Erreur médicamenteuse
Informations manquantes	Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave

3.4 Données d'utilisation

En France, NEXPOVIO (sélinexor) a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis le 28/11/2018 et est disponible dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) depuis le 01/07/2021 dans les indications suivantes :

- Traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en association à la dexaméthasone après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps (Ac) monoclonal anti-CD38 (indication faisant l'objet de ce dossier) ;
- Traitement du lymphome B diffus à grandes cellules, de haut grade, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, après au moins 2 lignes de traitement incluant des anthracyclines et un anti-CD20 (rituximab) et chez les patients inéligibles à la chimiothérapie intensive et à la greffe

Dans le cadre de l'accès compassionnel (ATUn et AAC) concernant l'indication dans le myélome multiple, le nombre de patient ayant reçu NEXPOVIO (sélinexor) en instauration de traitement est de :

- 44 patients en 2021 ;
- 42 patients en 2022 ;
- 11 patients en 2023 (à la date du 23/03/2023).

Aucune information concernant les caractéristiques des patients, les résultats d'efficacité ou de tolérance n'a été transmise par le laboratoire dans le cadre de ces ATUn et d'accès compassionnel.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

NEXPOVIO (sélinexor) est destiné à une administration par voie orale. En association avec la dexaméthasone, NEXPOVIO (sélinexor) doit être pris par voie orale à peu près à la même heure une fois par semaine, le jour 1 de chaque semaine.

En l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, NEXPOVIO (sélinexor) n'est pas susceptible d'améliorer la commodité d'emploi et le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT04782687	Essai de phase 2 sur le daratumumab, le lénalidomide et la dexaméthasone (DRd) en association avec Sélinexor pour les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué	Q2 2026
NCT04414475	Essai de phase 2b, ouvert de Sélinexor plus dexaméthasone à faible dose (Sd) chez les patients atteints d'un myélome multiple penta-réfractaire ou de Sélinexor et Bortezomib plus de dexaméthasone à faible dose (SVd) chez les patients atteints d'un myélome multiple triplement réfractaire	Q2 2024
STOMP (NCT02343042)	Essai de phase 1b/2 sur le Sélinexor en association avec des traitements de fond pour le myélome multiple récidivant/réfractaire et le myélome multiple nouvellement diagnostiqué.	Q1 2025
NCT04661137	Essai de phase 2B sur le Sélinexor, en association avec le carfilzomib, le daratumumab ou la pomalidomide, chez les patients atteints de myélome multiple en rechute sous traitement actuel.	Q1 2023
NCT05028348	Essai de phase 3 randomisé et ouvert de Sélinexor, Pomalidomide et Dexamethasone (SPd) versus Elotuzumab, Pomalidomide et Dexamethasone (EloPd) chez des patients atteints de myélome multiple récurrent ou réfractaire.	Q1 2023
SABLe (NCT04717700)	Essai de phase 2 ouverte et randomisée, comparant le sélinexor en combinaison avec lénalidomide/bortezomib et dexaméthasone versus lénalidomide/bortezomib et dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple symptomatique, récemment diagnostiqués et non éligibles à une transplantation.	Q2 2024

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le liposarcome, le lymphome diffus à grandes cellules B, le cancer de l'endomètre, la myélofibrose, le cancer colorectale et le glioblastome.

4. Discussion

Au total, une efficacité de NEXPOVIO (sélinexor) a été suggérée sur le taux de réponse globale (ORR) dans une **étude de phase 2b (étude STORM), non comparative**, menée chez 123 patients adultes atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitements antérieures et dont la

maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un immunomodulateur (IMiD) et au daratumumab ainsi qu'à la dernière ligne de traitement reçue. Dans le sous-groupe des patients penta-réfractaires (n=83), une réponse partielle confirmée ou meilleure a été mise en évidence chez 21 patients, soit un **taux de réponse globale** évaluée par un CRI de **25,3%** (IC95% [16,4 ; 36,0]), dont une réponse complète.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'impossibilité de tirer de conclusions précises sur la quantité d'effet du traitement par rapport aux alternatives disponibles compte tenu :
 - du design non comparatif de l'étude STORM ;
 - de l'analyse en sous-groupe de patients pour lesquels l'AMM a été octroyée par l'EMA, l'indication de l'AMM étant donc différente de la population incluse dans l'étude STORM ;
 - de la pertinence clinique du critère de jugement principal (taux de réponse globale) et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou la qualité de vie
- l'absence de données chez les patients dont l'ensemble des options thérapeutiques ont été épuisées, indication de la présente demande d'accès précoce pré-AMM ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire ;
- le profil de tolérance est marqué par une **survenue quasi-systématique d'EI de grades 3-4 chez les patients traités (95,5%), en particulier hématologiques** ;
- l'existence d'une étude de phase III comparative prévue dans le plan de développement, mais ne correspondant pas à la même population de patients de l'indication évaluée.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de NEXPOVIO (sélinexor) dans l'indication : « NEXPOVIO est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). »

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée, à savoir lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires) sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), dans la mesure où les anticorps bispécifiques sont disponibles à partir d'une ligne antérieure mais peuvent être également utilisés au même stade de la maladie que la spécialité NEXPOVIO (sélinexor), à savoir chez les patients penta-réfractaires.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car

- malgré une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement l'exportine 1 (XPO1), la quantité d'effet observé est faible en termes de taux de réponse globale, son profil de tolérance est marqué par une toxicité élevée, son apport thérapeutique est difficilement quantifiable à l'égard des alternatives médicamenteuses du fait des données disponibles issues d'une étude monobras de phase IIb ;
- dans cette indication, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté et aucune nouvelle donnée clinique n'est attendu à ce stade de la maladie ;
- et il ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de NEXPOVIO (sélinexor) dans l'indication « NEXPOVIO est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.