

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sélinexor

NEXPOVIO 20 mg,

comprimé pelliculé

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « 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 »

Avis défavorable au remboursement « en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

- **Dans 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**

NEXPOVIO (sélinexor) en association à la dexaméthasone est un traitement de 5^{ème} ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant 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.

La place de l'association sélinexor + dexaméthasone, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3^e ligne, et les CAR-T indiqués à partir de la 4^e ligne, n'est pas connue.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de NEXPOVIO (sélinexor) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

	➔ Dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur Compte tenu : – des données limitées à la comparaison versus l'association bortézomib et dexaméthasone qui n'est pas le standard actuel en seconde ligne de traitement, – de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration du daratumumab dès la première ligne et de ce fait un profil des patients de l'étude BOSTON différent de ceux vus en pratique clinique en France, la Commission considère que NEXPOVIO (sélinexor) n'a pas de place dans la stratégie de traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE 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. INSUFFISANT en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	La Commission considère que NEXPOVIO (sélinexor) 20 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des 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.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 600 patients.

Sommaire

1. Contexte	3
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	14
3. Synthèse des données	14
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.2.1 Traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur	15
3.2.2 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	19
3.3 Profil de tolérance	24
3.4 Données d'utilisation	27
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	27
3.6 Programme d'études	27
4. Discussion	28
4.1 Traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur	28
4.2 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	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	30
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	30
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	30
5.3 Service Médical Rendu	31
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5 Population cible	34
5.6 Demande de données	35
5.7 Autres recommandations de la Commission	35

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 – Avril 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	sélinexor (L01XX66) NEXPOVIO 20 mg, comprimé pelliculé – 8 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 2) (CIP : 34009 302 699 6 1) – 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)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Titulaire de l'AMM : STEMLINE THERAPEUTICS B.V. Exploitant : PHARMABLUÉ
Indication concernée par l'évaluation	« NEXPOVIO est indiqué : – en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. – 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. » 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 ; • Extension d'indication en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur ; 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)

	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) Statuts particuliers : 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) en association à la dexaméthasone via les programmes d'ATUn et d'AAC dans le traitement du myélome multiple.
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie <i>Sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd)</i> Les doses recommandées de sélinexor, bortézomib et dexaméthasone sur la base d'un cycle de 35 jours sont les suivantes : – Sélinexor 100 mg par voie orale, une fois par semaine, le jour 1 de chaque semaine. La dose de sélinexor ne doit pas dépasser 70 mg/m² par dose. – Bortézomib 1,3 mg/m², par voie sous-cutanée, une fois par semaine le jour 1 de chaque semaine, pendant 4 semaines, suivie d'une semaine d'arrêt. – Dexaméthasone 20 mg par voie orale, deux fois par semaine, les jours 1 et 2 de chaque semaine. Le traitement par sélinexor, associé au bortézomib et à la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. <i>Sélinexor en association avec la dexaméthasone (Sd)</i> 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 : – 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> ». La spécialité NEXPOVIO (sélinexor) est en cours d'évaluation ou de dépôt auprès des autres agences européennes.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 5 avril 2023. • Date d'adoption : 19 avril 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (Audition) - « Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) » et « Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) » 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.

À 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.

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.

- 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) 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 (elotuzumab) 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

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence concernant la spécialité EMLICITI (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-precoc-de-la-specialite-tecvayli-teclistamab

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 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.

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

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

Traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur

L'identification des alternatives a été faite dans le périmètre de l'AMM. Les alternatives de NEXPOVIO (sélinexor) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

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
Après au moins un traitement antérieur				
VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag Et génériques (EG, Ohre, Reddy, Zentiva)	En monothérapie ou en association à la doxorubicine ou à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (Réévaluation)	Monothérapie ou en association à la dexaméthasone : important En association à la doxorubicine : insuffisant	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
REVLIMID (légalidomide) Celgene	En association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	02/06/2012 (Réévaluation)	Important	ASMR III dans le cadre de la prise en charge
KYPROLIS (carfilzomib) Amgen	En association au daratumumab et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/05/2021 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie.
	En association avec le légalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Réévaluation)	Important	ASMR III en termes d'efficacité par rapport à l'association légalidomide et dexaméthasone
	En association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	24/01/2018 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone
IMNOVID (pomalidomide) Celgene	En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le légalidomide.	19/02/2020 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone
SARCLISA (isatuximab) Sanofi-Aventis France	En association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur	20/10/2021 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association carfilzomib et dexaméthasone

NINLARO (ixazomib) Takeda	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	30/03/2022 (Réévaluation)	Important	ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone
DARZALEX (daratumumab) Janssen-Cilag	En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide , ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement.*	20/10/2021 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie.
	En association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	07/12/2022 (Réévaluation)	Important	ASMR III par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules
EMPLICITI (elotuzumab) Bristol-Myers Squibb	En association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur.	07/12/2022 (Inscription)	Modéré	ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone

* A noter, il s'agit de l'indication de l'AMM. Bien que le laboratoire eût sollicité le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement », la Commission a rendu un avis dans l'entièreté de l'AMM.

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

L'identification des alternatives a été faite dans le périmètre de l'AMM. 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 2 : 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
CAR-T cells				
ABECMA (idecabtagene vicleucel) Bristol-Myers Squibb	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.	23/11/2022 (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.

À 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

Malgré ces options thérapeutiques, le myélome reste une maladie incurable. Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ou 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, le besoin est partiellement couvert. Il subsiste néanmoins 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) en association au bortézomib et à la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur repose sur :

- une étude de phase III (BOSTON), multicentrique, randomisée, en ouvert, comparative versus l'association bortézomib et dexaméthasone (protocole Vd) chez 402 patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures ;
- une méta-analyse en réseau¹¹ issue de la littérature ayant comparé les résultats d'efficacité de l'association sélinexor, bortézomib et dexaméthasone aux autres alternatives thérapeutiques indiquées en 2^e et 3^e ligne et plus du myélome multiple.

L'évaluation de NEXPOVIO (sélinexor) 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 IP, deux IMiD et un Ac monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement repose sur principalement 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 ;
- deux études de comparaison indirecte issues de la littérature ayant évalué les résultats d'efficacité de l'étude STORM par rapport aux données observationnelles de patients américains :
 - MAMMOTH^{12, 13} *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)

¹¹ Dolph M, et al. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. J Health Econ Outcomes Res. 2021 Aug 25;8(2):26-35.

¹² Cornell R, 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. 2021;96(1):E5-E8.

¹³ 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.

- FHAD¹⁴ 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).

Le laboratoire a également fourni une analyse rétrospective¹⁵ 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 BOSTON¹⁶.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur

3.2.1.1 Etude BOSTON

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sélinexor en association au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole SVd) par rapport à l'association du bortézomib à la dexaméthasone (protocole Vd) en termes de survie sans progression chez 402 patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures.

L'étude comportait 3 phases : une phase de sélection, une phase de traitement randomisée en deux bras parallèles (1:1) et une phase de suivi.

Après la randomisation (J1), les patients débutaient par le cycle 1 et continuaient avec les cycles supplémentaires de traitement de 21 ou 35 jours jusqu'à la rencontre d'un critère d'arrêt de traitement ou la fin de l'étude : progression de la maladie confirmée par le comité de revue indépendant (CRI), la décision de l'investigateur ou du patient d'arrêter le traitement, la survenue d'une grossesse, la survenue d'une toxicité qui ne puisse pas être gérée par les soins standards, le retrait du consentement, le décès ou la décision du sponsor de terminer l'étude.

Le myélome multiple était évalué toutes les 3 semaines à partir du C1J1 jusqu'au premier jour de la semaine 37 (correspondant à 12 évaluations), puis toutes les 5 semaines pour le reste de l'étude, quelle que soit la durée du cycle.

En cas de progression de la maladie confirmée par le CRI selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), les patients du groupe SVd réalisaient la visite de fin de traitement et étaient suivis afin de collecter la survie. Les patients du groupe Vd avaient la possibilité de réaliser un *cross-over* pour recevoir :

- Sélinexor + bortézomib + dexaméthasone, ou
- Sélinexor + dexaméthasone, pour les patients intolérants au bortézomib.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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

À noter, la survie sans progression était censurée au moment de l'interruption du traitement dans le cas des événements de progression de la maladie présumés selon l'investigateur et non confirmés par le CRI.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir, selon les posologies des AMM des produits :

- Groupe sélinexor en association au bortézomib et à la dexaméthasone (**protocole SVd**) (cycles de 35 jours) :
 - sélinexor, par voie orale à la dose de 100 mg aux jours 1, 8, 15, 22 et 29 de chaque cycle (c'est-à-dire une fois par semaine) ;
 - bortézomib, par voie sous-cutanée à la dose de 1,3 mg/m² aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle (c'est-à-dire 4 semaines sur 5) ;
 - dexaméthasone, par voie orale à la dose de 20 mg aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 et 30 de chaque cycle (c'est-à-dire deux fois par semaine) ;
- Groupe de l'association bortézomib et dexaméthasone (**protocole Vd**) :
 - bortézomib, par voie sous-cutanée à la dose de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de 21 jours, pour les 8 premiers cycles (soit deux fois par semaine). Pour les cycles ≥ 9 , aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 35 jours (soit une fois par semaine) ;
 - dexaméthasone, par voie orale à la dose de 20 mg aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chaque cycle de 21 jours pour les 8 premiers cycles (soit quatre fois par semaine). Pour les cycles ≥ 9 , aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 et 30 de chaque cycle de 35 jours (soit deux fois par semaine).

La randomisation (1:1) a été stratifiée selon :

- l'administration antérieure d'un inhibiteur du protéasome (IP) (oui versus non),
- le nombre de protocoles antérieurs administrés pour le traitement du myélome multiple (1 versus >1) et,
- le stade ISS-R (*International Staging System* révisé) à l'inclusion (stade III versus stade I ou II). Si le stade ISS-R n'était pas disponible alors le stade ISS était utilisé.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la **survie sans progression** (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie selon les critères de réponse de l'IMWG 2016 ou du décès du patient, quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été analysés suivant la séquence hiérarchique suivante :

1. le **taux de réponse globale** (TRG) évalué par un CRI selon les critères de réponse de l'IMWG et défini par la proportion de patients ayant une réponse partielle (RP) ou meilleure, c'est-à-dire une très bonne réponse partielle (TBRP), une réponse complète (RC) ou une réponse complète stringente (RCs) (population ITT). La réponse complète stringente est une réponse complète (immunofixation négative du sérum et de l'urine, disparition de tout plasmocytome des tissus mous et $< 5\%$ de plasmocytes dans les prélèvements de moelle osseuse) accompagnée d'une absence de cellules clonales dans la biopsie de moelle osseuse par immunohistochimie et d'un ratio normal des chaînes légères Kappa/Lambda.
2. l'**incidence des neuropathies périphériques de grades ≥ 2** (population de tolérance)
3. le **taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux** évalué par un CRI (population ITT)

L'erreur globale de type I pour l'analyse du critère de jugement principal (SSP) et des critères secondaires hiérarchisés était contrôlée à un seuil unilatéral de 0,025. Le critère de jugement principal a été testé au seuil alpha unilatéral de 0,025 et, si et seulement si celui-ci était significatif, le risque alpha non consommé a été réparti entre les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés.

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 comprenaient la survie globale, la durée de réponse, le délai jusqu'au prochain traitement, le délai jusqu'à l'obtention de la réponse et la qualité de vie.

Analyses prévues au protocole

- Une **première analyse intermédiaire** (*cut-off du 21/01/2019*) était prévue après la survenue d'environ 81 événements de SSP (soit environ 30% des 267 événements de SSP prévus pour l'analyse principale), avec pour objectif un réajustement éventuel de la taille de l'échantillon. À l'issue de cette analyse réalisée le 21/01/2019 sur la base de 113 événements de SSP, le comité de revue de la tolérance (Data Safety Monitoring Board, DSMB) a recommandé de continuer l'étude sans réajustement de la taille de l'échantillon. Il n'était donc pas nécessaire d'ajuster le taux d'erreur de type I pour l'analyse finale selon la méthode CHW.
- Une **seconde analyse intermédiaire** (*cut-off du 18/02/2020*) était initialement prévue après la survenue d'environ 75% des 267 événements de SSP prévus pour l'analyse principale, soit environ 201 événements, au seuil alpha unilatéral de 0,0103 (méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming), afin de conclure sur l'efficacité et, si nécessaire, d'arrêter l'étude pour cause de futilité. En raison des préoccupations liées au risque que l'étude ne parvienne pas à atteindre les 267 événements de SSP prévus pour l'analyse finale et qu'une période prolongée soit nécessaire pour recueillir les événements de SSP supplémentaires, le promoteur a proposé d'utiliser cette seconde analyse intermédiaire comme l'analyse finale de l'efficacité, que le résultat soit positif ou non (plan d'analyse statistique version 3 du 24/02/2020). Avec l'accord du DSMB, la seconde analyse intermédiaire a constitué **l'analyse finale de la SSP** (*cut-off du 18/02/2020*) au risque alpha unilatéral de 0,025.
- Une **analyse de suivi actualisée** a été réalisée à la demande de l'EMA (*cut-off du 15/02/2021*). Cette analyse a porté sur le critère principal, certains critères secondaires (TRG, TBRP, SG) et la tolérance.

Population de l'étude

Les patients inclus avaient un myélome multiple confirmé histologiquement et mesurable selon les critères de l'IMWG (*International Myeloma Working Group*) et avaient reçu au moins une et pas plus de trois lignes de traitement antérieures.

À noter, la progression de la maladie, selon l'évaluation de l'investigateur et les critères de réponse de l'IMWG, au cours du traitement antérieur le plus récent ou après l'arrêt de ce traitement devait être documentée. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par bortézomib ou un autre IP était autorisé, à condition que les 3 critères suivants soient respectés :

- la meilleure réponse obtenue avec le bortézomib, à n'importe quel moment, et avec le dernier traitement par IP (seul ou en association) était au moins une réponse partielle (RP), et
- le patient n'a pas interrompu le traitement par bortézomib en raison d'une toxicité liée au traitement de grades ≥ 3 , et
- un intervalle d'au moins 6 mois sans traitement par IP avant le premier jour du premier cycle (C1J1) du traitement de l'étude ;

Un total de 402 patients a été randomisé (1:1):

- 195 patients dans le groupe SVd et tous ont reçu une dose du traitement de l'étude ;
- 207 patients dans le groupe Vd dont 204 patients ont reçu une dose du traitement de l'étude. Trois patients n'ont pas été traités du fait d'un retrait de consentement, d'un décès et de la survenue d'un effet indésirable.

Les patients avaient un âge médian de 67 ans, avec une prédominance masculine (57 %) et le délai médian depuis le diagnostic initial était de 3,7 ans. Le statut ECOG étaient de 0, 1 ou 2 pour respectivement 36 %, 55 % et 9 % des patients. La majorité des patients avait un myélome multiple de stade ISS-R $\geq$ II (67 %). Chez 48 % des patients, aucune anomalie génétique n'a été détectée, 38 % avaient une amplification 1q21, 12% avaient une translocation t(4 ;14) et 9 % une délétion del (17p). Parmi ces patients, 49 % avaient eu une ligne antérieure de traitement, 32 % deux et 19 % trois. Les thérapies antérieures étaient à 69 % du bortézomib, 38 % du lenalidomide, 10 % du carfilzomib et 4 % du pomalidomide et du daratumumab. Au total, 307 patients avaient préalablement reçu un IP dont 121 avaient présenté une réponse partielle comme meilleure réponse à ce dernier traitement par IP. Cent trente-neuf patients (35 %) avaient préalablement reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Lors de l'analyse principale (*cut-off* au 18/02/2020), dans le groupe Vd, 63 patients (15,7 %) ont changé de traitement pour recevoir sélinexor + bortézomib + dexaméthasone et 11 patients (2,7 %) pour recevoir sélinexor + dexaméthasone. Lors de l'analyse de suivi (*cut-off* du 15/02/2021), 3 nouveaux patients ont changé de traitement dont 1 pour recevoir sélinexor + bortézomib + dexaméthasone et 2 patients pour recevoir sélinexor + dexaméthasone.

A la date de l'analyse principale (*cut-off* au 18/02/2020), 326 patients (82 %) avaient arrêté l'étude (158 [81 %] et 168 [82 %] dans les groupes SVd et Vd respectivement) et 73 patients (18 %) poursuivaient l'étude (37 [19 %] et 36 [18 %] dans les groupes SVd et Vd respectivement). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt étaient la progression de la maladie (34 % dans le groupe SVd versus 53 % dans le groupe Vd), le retrait du consentement patient (19 % versus 9 %) et les événements indésirables (17 % versus 11 %). La durée médiane du suivi était de 17,3 mois dans le groupe SVd et de 17,5 mois pour le groupe Vd.

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse principale (*cut-off* au 18/02/2020), l'association sélinexor au bortézomib et à la dexaméthasone (SVd) a démontré sa supériorité par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) sur la **survie sans progression** évaluée par un CRI, dans la population ITT : 13,93 mois dans le groupe SVd et 9,46 mois dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4,47 mois (HR = 0,70 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,93] ; p = 0,0075).

Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés lors de l'analyse de suivi (*cut-off* du 15/02/2021) et dans les analyses de sensibilité.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Lors de l'analyse principale (*cut-off* au 18/02/2020), l'association sélinexor au bortézomib et à la dexaméthasone a démontré sa supériorité par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, dans la population ITT, sur :

- le **taux de réponse globale** évalué par un CRI : 76,4% (IC_{95%} [69,8 ; 82,2]) dans le groupe SVd et 62,3% (IC_{95%} [55,3 ; 68,9]) dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle de la différence de 14,1 points (OR = 1,96 ; IC_{95%} [1,26 ; 3,05] ; p = 0,0012) ;
- l'**incidence des neuropathies périphériques de grades $\geq$ 2** : 21,0% (41/195) dans le groupe SVd versus 34,3% (70/207) dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle de la différence de 13,3 points (OR = 0,50 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,79] ; p = 0,0013) ;

- le **taux de très bonne réponse partielle ou mieux** : 44,6% (IC_{95%} [37,5 ; 51,9]) dans le groupe SVd et 32,4% (IC_{95%} [26,0 ; 39,2]) dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle de la différence de 12,2 points (OR = 1,659 ; IC_{95%} [1,099 ; 2,505] ; p = 0,0082).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude BOSTON dans des analyses exploratoires à l'aide de l'auto-questionnaire EORTC QLQ-CIPN20¹⁷ et au questionnaire EORTC-QLQ-C30¹⁸. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.1.2 Données issues de la littérature

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse en réseau¹⁹ ayant pour objectif de comparer les résultats d'efficacité de l'association sélinexor + bortézomib + dexaméthasone à ceux des autres options de traitements indiquées en 2^e et 3^e ligne et plus du myélome multiple.

Compte tenu des limites méthodologiques de cette étude avec notamment l'inclusion de faible effectif de certaines études considérées (n=44 patients dans l'étude Lida S. et al. 2018²⁰ ou encore n=28 dans l'étude Chiou T. et al. 2007²¹) pour la méta-analyse, l'inclusion d'une étude rétrospective, l'hétérogénéité des caractéristiques des populations des différentes études comparées (âge médian, pourcentage d'homme), des durées de suivi différentes et l'absence d'ajustement sur certains critères de jugement, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne sont donc pas présentés.

3.2.2 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

3.2.2.1 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)

¹⁷ EORTC QLQ-CIPN20 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*) : auto-questionnaire évaluant les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie et constitué de 3 sous-échelles (20 items) : symptômes sensoriels (9 items), moteurs (8 items) et autonomes (3 items). Chaque item a été évalué sur une échelle de Likert en 4 points : 1 = « pas d'accord », 2 = « plutôt d'accord », 3 = « d'accord », 4 = « tout à fait d'accord », permettant aux patients d'indiquer dans quelle mesure ils ont ressenti des symptômes sensoriels, moteurs et autonomes au cours de la semaine écoulée. L'ensemble est ensuite converti en un score allant de 0 à 100. Plus le score est faible, meilleure est la qualité de vie.

¹⁸ EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item*) : auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible.

¹⁹ Dolph M, et al. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021 Aug 25;8(2):26-35.

²⁰ Lida S et al. Bortezomib plus dexaméthasone vs thalidomide plus dexaméthasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2018;109:1552–1561.

²¹ Chiou T. et al. Randomized Phase II trial of thalidomide alone versus thalidomide plus interferon alpha in patients with refractory multiple myeloma. *Cancer Invest.* 2007 Apr-May;25(3):140-7.

(Sd) deux fois par semaine (cycles de quatre semaines) en termes de taux de réponse globale (ORR) 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.

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, bortézomib, 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 bortézomib, 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 sans 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) (*posologie de l'AMM*).

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 $\geq$ 5 lignes antérieures, 54,2% ayant reçu $\geq$ 8 lignes antérieures et 36,1% ayant reçu $\geq$ 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 3).

Tableau 3: 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 FACT-MM²². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces données.

²² FACT-MM (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma*) : questionnaire rempli par le patient évalue 5 domaines, le bien-être physique, familial/social, émotionnel et fonctionnel des patients (échelle générique FACT-G, 27 items) et des items spécifiques au myélome multiple (14 items). L'indice des résultats de l'étude (total outcomes index, TOI de 41 items) comprenant les 3 sous-échelles physique, fonctionnelle et spécifique au myélome multiple, était la principale mesure d'intérêt de l'étude. Chaque item a été évalué sur une échelle de Likert de 5 points, allant de 0 ("Pas du tout") à 4 ("Beaucoup"). Au total, le TOI de l'échelle FACT-MM avait un score qui variait de 0 à 120, la réduction du score était associée à une amélioration de la perception de la maladie.

3.2.2.2 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^{12,13} (*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 étude¹⁴ 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 thérapeutiques 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

Étude BOSTON

Les données de tolérance présentées sont celles issues de la population de tolérance de l'étude BOSTON lors de l'analyse de suivi (*cut-off* du 15/02/2021). La durée médiane (min-max) du traitement de l'étude était de 30,0 semaines (1-171 semaines) dans le groupe SVd et 32,0 semaines (1 – 173 semaines) dans le groupe Vd.

La majorité des patients ont eu une modification de dose de traitement au cours de l'étude. Une suspension ou une interruption de dose a été observée chez 173 patients (88,7 %) du groupe SVd et 155 patients (76,0 %) du groupe Vd. Dans le groupe SVd, le sélinexor a été suspendu ou interrompu chez 169 patients (86,7 %). Une réduction de dose a été signalée chez 143 patients (73,3 %) du groupe SVd et 110 patients (53,9 %) du groupe Vd. Dans le groupe SVd, une réduction de dose de sélinexor a été rapportée chez 126 patients (64,6 %). La raison principale de ses modifications de dose était l'observation d'un événement indésirable (EI).

Au total, 99,5 % des patients du groupe SVd et 97,1 % des patients du groupe Vd ont rapporté au moins un événement indésirable sous traitement (EI) tous grades confondus, et qui étaient de grades ≥ 3 chez 167 patients (85,6 %) du groupe SVd et 128 patients (62,7 %) du groupe Vd. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la thrombocytopénie (62,1 %), les nausées (50,3 %), la fatigue (42,1 %), l'anémie (37,4 %), la diminution de l'appétit (35,4 %), la perte de poids (26,2 %), l'asthénie (25,1 %), la cataracte (23,6%) et les vomissements (20,5 %) dans le groupe SVd par rapport au groupe Vd alors que les neuropathies périphériques (48,5 %) étaient plus fréquentes dans le groupe Vd.

Des EI graves ont été notés chez 106 patients (54,4 %) du groupe SVd et 79 patients (38,7 %) du groupe Vd. Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été la pneumonie (14,9 % dans le groupe SVd et 13,2 % dans le groupe Vd), la cataracte (4,6 % dans le groupe SVd et 0 % dans le groupe Vd), le sepsis (4,1 % dans le groupe SVd et 1,0 % dans le groupe Vd) et l'anémie (3,1 % dans le groupe SVd et 1,5 % dans le groupe Vd).

Au total, parmi les 402 patients de la population de tolérance, 68 patients (16,9 %) sont décédés dans le groupe SVd et 80 patients (19,9 %) dans le groupe Vd. Ces décès sont majoritairement dû à la progression de la maladie (48,5 % dans le groupe SVd et 43,8 % dans le groupe Vd). Des EI ayant conduit au décès ont été signalés chez 14 patients (7,2%) du groupe SVd et 13 patients (6,4%) du groupe Vd, dont les plus fréquents étaient la pneumonie (3 patients [1,5%] dans le groupe SVd versus 4 patients [2,0%] dans le groupe Vd) et le choc septique (3 patients [1,5%] dans le groupe SVd).

Un EI ayant conduit à un arrêt du traitement a été rapporté par 41 patients (21,0 %) traités par SVd et 34 patients (16,7 %) dans le groupe Vd, dont les plus fréquemment rapportés sont la neuropathie périphérique (4,6 % dans le groupe SVd et 7,8 % dans le groupe Vd), la fatigue (3,6 % dans le groupe SVd et 0,5 % dans le groupe Vd) et la nausée (3,1 % dans le groupe SVd et 0 % dans le groupe Vd).

Les EI d'intérêt particulier sont décrits dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Événements indésirables d'intérêt particulier

	Groupe SVd N=195 n (%)		Groupe Vd N=204 n (%)	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Thrombocytopénie	121 (62,1 %)	79 (40,5 %)	56 (27,5 %)	36 (17,6 %)
Neutropénie	31 (15,9 %)	19 (9,7 %)	14 (6,9 %)	8 (3,9 %)
Nausée	98 (50,3 %)	15 (7,7 %)	21 (10,3 %)	0
Vomissement	40 (20,5 %)	8 (4,1 %)	10 (4,9 %)	0
Perte de poids	51 (26,2 %)	5 (2,6 %)	25 (12,3 %)	2 (1,0 %)
Pneumonie	37 (19,0 %)	24 (12,3 %)	35 (17,2 %)	21 (10,3 %)
Sepsis	8 (4,1 %)	5 (2,6 %)	2 (1,0 %)	2 (1,0 %)
Infection opportuniste	16 (8,2 %)	5 (2,6 %)	9 (4,4 %)	3 (1,5 %)
Vision flou	27 (13,8 %)	2 (1,0 %)	15 (7,4 %)	0
Cataracte	46 (23,6 %)	22 (11,3 %)	15 (7,4 %)	4 (2,0 %)
Hyponatrémie	16 (8,2 %)	10 (5,1 %)	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)
Toxicité neurologique (à l'exclusion de la neuropathie périphérique)	48 (24,6 %)	8 (4,1 %)	16 (7,8 %)	2 (1,0 %)
Affections hépatobiliaires	24 (12,3 %)	7 (3,6 %)	18 (8,8 %)	9 (4,4 %)
Toxicité cardiaque	21 (10,8 %)	3 (1,5 %)	7 (3,4 %)	1 (0,5 %)
Syndrome cérébelleux aigu	0	0	0	0

Étude 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.

La totalité des patients inclus dans la partie 1 et 2 de l'étude (n = 202 patients) ont rapporté au moins un événement 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 5 ci-dessous.

Tableau 5. 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 %)
État 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	Q2 2024

	dexaméthasone à faible dose (SVd) chez les patients atteints d'un myélome multiple triplement réfractaire	
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 Dexaméthasone (SPd) versus Elotuzumab, Pomalidomide et Dexaméthasone (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/bortézomib et dexaméthasone versus lénalidomide/bortézomib 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 colorectal et le glioblastome.

4. Discussion

4.1 Traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur

Dans cette indication, la demande d'inscription de NEXPOVIO (sélinexor) sur la liste des médicaments remboursables et aux assurés sociaux repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 3 (BOSTON), randomisée, comparative, en ouvert, ayant inclus 402 patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures.

Les résultats ont montré la supériorité de NEXPOVIO (sélinexor) en association au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole SVd) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone (protocole Vd) chez :

- sur la **survie sans progression** évaluée par un CRI (critère de jugement principal) : 13,93 mois dans le groupe SVd et 9,46 mois dans le groupe Vd, soit une **estimation ponctuelle du gain absolu de 4,47 mois** (HR = 0,70 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,93] ; p = 0,0075) ;
- sur le **taux de réponse globale** évaluée par un CRI : 76,4% (IC_{95%} [69,8 ; 82,2]) dans le groupe SVd et 62,3% (IC_{95%} [55,3 ; 68,9]) dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle de la différence de 14,1 points (OR = 1,96 ; IC_{95%} [1,26 ; 3,05] ; p = 0,0012) ;
- l'**incidence des neuropathies périphériques de grades ≥ 2** : 21,0% (41/195) dans le groupe SVd et 34,3% (70/207) dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle de la différence de 13,3 points (OR = 0,50 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,79] ; p = 0,0013) ;
- le **taux de très bonne réponse partielle ou mieux** évaluée par un CRI : 44,6% (IC_{95%} [37,5 ; 51,9]) dans le groupe SVd et 32,4% (IC_{95%} [26,0 ; 39,2]) dans le groupe Vd, soit une estimation ponctuelle de la différence de 12,2 points (OR = 1,659 ; IC_{95%} [1,099 ; 2,505] ; p = 0,0082).

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

- l'étude a été réalisée en ouvert. Un biais d'évaluation sur le recueil de données subjectives est possible. Néanmoins, il est à noter que les résultats sur les critères de jugement principal et

secondaires hiérarchisés (sauf l'incidence des neuropathies périphériques de grades ≥ 2) ont été évalués par un comité de revue indépendant (CRI).

- la pertinence du comparateur est discutable compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique et l'arrivée de nouveaux médicaments dans cette indication. En effet, l'association bortézomib et dexaméthasone, considérée comme comparateur cliniquement pertinent lors de la réalisation de l'étude BOSTON, n'est plus considérée comme un traitement de choix de 2^e ligne ;
- la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique actuelle n'est pas garantie compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique et l'arrivée de nouveaux médicaments. Lors de la mise en œuvre de cette étude, le daratumumab n'était pas encore autorisé à être utilisé lors de lignes de traitement plus précoces, ce qui ne permet pas de conclure sur l'effet du sélinexor après un traitement par daratumumab ;
- des limites méthodologiques des données de comparaisons indirectes ne permettent pas de prendre en compte les résultats pour conclure avec robustesse sur une éventuelle efficacité du sélinexor dans cette indication ;
- l'absence de donnée comparative directe par rapport aux traitements de référence ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie globale et la qualité de vie, du fait de leur caractère exploratoire dans l'étude BOSTON ;
- le profil de tolérance est marqué par un surcroît d'EI de grades ≥ 3 , d'EI grave, en particulier des EI hématologiques. De plus, dans l'étude BOSTON, on note que plus de 2/3 des patients ont dû suspendre ou arrêter leur traitement en raison de la survenue d'EI.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NEXPOVIO (sélinexor) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

4.2 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

Dans cette indication, la demande d'inscription de NEXPOVIO (sélinexor) sur la liste des médicaments remboursables et aux assurés sociaux repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 2b (étude STORM), non comparative, ayant inclus 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.

Les résultats ont suggéré une efficacité sur le taux de réponse globale (ORR). 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%** (IC_{95%} [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 ;

- 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
- 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 ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NEXPOVIO (sélinexor) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

- ➔ **Dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur**

Compte tenu :

- des données limitées à la comparaison versus l'association bortézomib et dexaméthasone qui n'est pas le standard actuel en seconde ligne de traitement,
- de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration du daratumumab dès la première ligne et de ce fait un profil des patients de l'étude BOSTON différent de ceux vus en pratique clinique en France,

La commission considère que NEXPOVIO (sélinexor) n'a pas de place dans la stratégie de traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

- ➔ **Dans 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**

NEXPOVIO (sélinexor) en association à la dexaméthasone est une option de traitement de 5^{ème} ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant 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.

La place précise de l'association sélinexor + dexaméthasone, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3^e ligne, et les CAR-T indiqués à partir de la 4^e ligne, n'est pas connue.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

- ➔ **Dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur**

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont :

- DARZALEX (daratumumab)
- EMPLICITI (élotuzumab)
- IMNOVID (pomalidomide)
- KYPROLIS (carfilzomib)
- NINLARO (ixazomib)
- REVLIMID (lénalidomide)
- SARCLISA (isatuximab)
- VELCADE (bortézomib)

➔ **Dans 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**

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont :

- ABECMA (idecabtagene vicleucel)
- CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)
- ERLÉNATAMAB (erlenatamab)
- TECVAYLI (teclistamab)

5.3 Service Médical Rendu

Dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur

- ➔ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechute et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.
- ➔ La spécialité NEXPOVIO (sélinexor) est un médicament à visée curative.
- ➔ Considérant une faible quantité d'effet de l'association sélinexor + bortézomib + dexaméthasone sur la survie sans progression par rapport à un comparateur caduc au vu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée de nouveaux médicaments et le profil de tolérance marqué par une toxicité élevée, le rapport efficacité/ effets indésirables est faible.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (Voir chapitre 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents) au traitement par NEXPOVIO (sélinexor).
- ➔ Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes et l'évolution de la stratégie de traitement du myélome multiple à des lignes antérieures de traitement, l'association sélinexor + bortézomib + dexaméthasone n'a pas de place dans la stratégie de traitement du myélome multiple à ce stade de la maladie, au regard des alternatives actuellement disponibles.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de :

- l'absence d'impact supplémentaire de l'association sélinexor + bortézomib + dexaméthasone démontré sur la morbi-mortalité ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;
- l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins en l'absence de données permettant de l'étayer ;

NEXPOVIO (sélinexor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXPOVIO (sélinexor) est insuffisant en association au bortézomib et à la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association au bortézomib et à la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur et aux posologies de l'AMM.

Dans 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

- ➔ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechute et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.
- ➔ La spécialité NEXPOVIO (sélinexor) est un médicament à visée curative.
- ➔ Considérant un taux de réponse globale de 25,3 % issu d'une analyse en sous-groupe d'une étude monobras de phase IIb et d'un profil de tolérance marqué par une toxicité élevée, le rapport efficacité/ effets indésirables est faible.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (Voir chapitre 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents) au traitement par NEXPOVIO (sélinexor).
- ➔ NEXPOVIO (sélinexor) est un traitement de 5^e ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant 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.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire de l'association sélinexor + dexaméthasone démontré sur la morbi-mortalité ;

- l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins;
- l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins en l'absence de données robustes permettant de l'étayer ;

NEXPOVIO (sélinexor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXPOVIO (sélinexor) est faible 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

➔ **Dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur**

Sans objet.

➔ **Dans 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**

Compte-tenu :

- des données d'efficacité issues d'une analyse en sous-groupe d'une étude de phase 2b non comparative, avec un taux de réponse globale de 25,3% [IC_{95%} : 16,4-36,0] sur la population en ITT, dans une situation engageant le pronostic vital ;
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et de sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie ;
- de l'absence de données robuste sur la survie globale et la qualité de vie,
- du profil de tolérance marqué par la survenue d'EI de grade ≥ 3 , d'EI grave, en particulier des EI hématologiques, et de nombreux EI ayant conduit à une modification ou une suspension de dose ;

- et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un traitement antérieur incluant deux agents immunomodulateurs, deux inhibiteurs du protéasome et un anticorps anti-CD38 ;

la Commission considère que NEXPOVIO (sélinexor) 20 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des 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.

5.5 Population cible

- **Dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur**

Sans objet.

- **Dans 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**

La population cible de NEXPOVIO (sélinexor) correspond aux adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, et qui ont reçu au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux IMiD et un Ac anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.

En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple et de plasmocytome a été estimé à 5 442¹.

Le pourcentage de patients asymptomatiques et donc nécessitant une simple surveillance est estimé entre 15 et 20% (soit 820 à 1 090 patients)². Le nombre de patients nécessitant un traitement de 1^{ère} ligne est donc estimé entre 4 352 et 4 622 patients¹.

Le laboratoire a fourni les données issues d'une étude observationnelle rétrospective (étude EMMY, non publiée) dont l'objectif était de décrire la prise en charge en condition de vie réelle, en France, des patients ayant un myélome multiple et traités à l'hôpital, dès le diagnostic, dans 70 centres membres de l'Intergroupe Francophone du Myélome. Les résultats sont disponibles pour 1 929 patients pour lesquels un traitement du myélome multiple a été instauré en 2017 ou en 2018. Au total, 12% des patients ont débuté une 5^{ème} ligne de traitement.

Après extrapolation de ces résultats à la population française et malgré les limites de cette étude observationnelle (notamment l'incertitude sur la représentativité de l'échantillon des patients inclus), et en faisant l'approximation que la totalité des patients auraient reçu deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, 600 patients par an au maximum seraient susceptibles de recevoir NEXPOVIO (sélinexor).

Dans cette indication, la population cible est estimée au maximum à 600 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.