

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

## Medicinale: Nexpovio (Selinexor)

**Indicazione:** Selinexor in associazione a desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia durante l'ultima terapia.

| BISOGNO TERAPEUTICO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| MASSIMO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | O |
| IMPORTANTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | X |
| MODERATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | O |
| SCARSO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | O |
| ASSENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | O |
| <p><b>Commento:</b></p> <p>La scelta della terapia nelle forme R/R è largamente influenzata dai pregressi trattamenti, dalla durata della risposta e dagli eventi avversi insorti nelle linee precedenti; i dati di real life provenienti dal principale studio osservazionale italiano (LocoMMotion) relativi ai pazienti refrattari alle tre classi principali di farmaci anti-mieloma (IP, IMiD e anti CD38) mostrano l'assenza di uno standard di cura per tali pazienti (92 differenti combinazioni proposte). La prognosi di tali pazienti rimane largamente insoddisfacente, con valori di ORR del 29.8% (95% CI: 24.2–36.0) e con valori di mPFS e di mOS pari a 4.6 (95% CI: 3.9–5.6) e 12.4 mesi (95% CI: 10.3–NE), rispettivamente. Similmente, anche il profilo di sicurezza di tali terapie è risultato essere gravato da numerosi effetti collaterali, con un'incidenza complessiva di TEAE pari al 83.5% dei pazienti (di cui il 52.8% di G 3/4), sebbene la maggior parte dei decessi riscontrati nello studio è stato causato dalla progressione di malattia.</p> <p>In particolare, i pazienti penta refrattari, ovvero refrattari a due agenti immunomodulanti (IMiDs), Due Inibitori del Proteasoma (IP) e una terapia con mAb anti CD38 presentano una prognosi infausta, con valori mediani di OS di 5,6 mesi. In questi pazienti, sebbene le opzioni terapeutiche siano limitate, è possibile trattare i pazienti con la tripletta EloPd, la quale sebbene sia formalmente approvata dalla terza linea in poi, è largamente utilizzata nei pazienti pentarefrattari: i dati di efficacia dello studio tuttavia (mPFS: 10,3 mesi, ORR 53%) sono relativi ad una popolazione in fase più precoce di malattia e non sono disponibili dati ad hoc per la popolazione penta-refrattaria. Le altre opzioni terapeutiche consigliate dalle linee guida ESMO (Idecleucel, ciltacabtagene autoleucel e anticorpi Bi Specifici) le quali tuttavia, non essendo rimborsate in Italia, non sono state considerate ai fini della definizione delle alternative terapeutiche.</p> <p>Poiché per le opzioni terapeutiche alternative non è attualmente disponibile la dimostrazione di un impatto su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il <b>bisogno terapeutico</b> nella indicazione approvata può essere considerato <b>importante</b>.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| MASSIMO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | O |
| IMPORTANTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |
| MODERATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | X |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                | efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.                                                                                                                                                |   |
| <b>SCARSO</b>  | Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |
| <b>ASSENTE</b> | Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.                                                                                                                                                    | O |

**Commento:**

Lo studio STORM ha mostrato un modesto effetto terapeutico del farmaco in quanto, sebbene abbia raggiunto l'endpoint primario prefissato di un ORR > 10%, non è stato in grado di apportare miglioramenti sostanziali dell'outcome dei pazienti nel setting di interesse. In particolare, nello studio viene registrato un valore di ORR pari al 25.3%, il quale risulta essere di durata limitata nel tempo (valori mediani di DOR di 3.8 mesi), con conseguente scarso impatto sui valori di mPFS (3,7 mesi) e mOS (8.4 mesi). Inoltre, l'analisi complessiva dei dati di sicurezza ha mostrato un profilo di tollerabilità piuttosto delicato, caratterizzato da alte percentuali di riduzione di dosi (78%), di interruzioni dovute a tossicità (28%) e di eventi avversi di natura ematologica ed extra ematologica; in particolare, le complicanze infettive, responsabili della maggior parte dei SAE e dei decessi, richiedono un monitoraggio attento che può richiedere la necessità di ricovero dei pazienti. L'assenza di un braccio di confronto non permette di valorizzare il prodotto rispetto alle alternative terapeutiche specifiche o alla SOC, relegando la qualità delle evidenze prodotte ad un livello puramente descrittivo.

Ai fini della definizione del valore terapeutico aggiunto, pur rilevando l'impossibilità di un confronto adeguato rispetto alle alternative, le evidenze disponibili possono essere considerate "suggestive di migliore efficacia clinica" (ottenimento in 5 linea di risposte paragonabili a quelle osservate con altri farmaci in linee più precoci, ovvero pazienti triplo-refrattari).

Pertanto, in considerazione che la combinazione di Sd non sia in grado di modificare la storia naturale della malattia, che le evidenze derivanti dallo studio in assenza di comparatore siano solo suggestive di un migliore effetto rispetto alla SOC e che l'efficacia sia stata dimostrata nel sottogruppo dei pazienti penta-refrattari rispetto alla popolazione dello studio inizialmente identificata nei pazienti triplo-refrattari, il valore terapeutico aggiunto del prodotto viene stimato come **moderato**.

**QUALITA' DELLE PROVE**

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://gradepr.org/> )

|                    |  |   |
|--------------------|--|---|
| <b>ALTA</b>        |  | O |
| <b>MODERATA</b>    |  | O |
| <b>BASSA</b>       |  | X |
| <b>MOLTO BASSA</b> |  | O |

**Commento:**

Lo studio STORM è uno studio di fase IIb, a braccio singolo, multicentrico, in aperto, strutturato in due parti, finalizzato a valutare l'efficacia e sicurezza della combinazione Sd in pazienti tetra esposti e refrattari a due classi di farmaci oppure penta esposti e refrattari a tre classi di farmaci.

Il disegno dello studio a braccio singolo, seppur compatibile con uno studio di fase IIb, non permette di valorizzare l'effetto del farmaco rispetto alle alternative terapeutiche a disposizione; pertanto, i dati relativi alla combinazione in oggetto assumono una valenza di natura meramente descrittiva. Inoltre, la scelta dell'ORR come endpoint primario non permette di definire l'efficacia del farmaco in termini di mantenimento della risposta nel tempo, la quale assume un'importanza di rilievo in una patologia ad andamento cronico-recidivante come il MM. Sebbene tale informazione possa essere desunta dagli endpoint secondari dello studio come l'OS, PFS E TTNT, si segnala che, non essendo questi ultimi designati come endpoint secondari chiave, le informazioni ottenute dalla loro analisi sono da considerarsi solo suggestive di un eventuale effetto terapeutico del prodotto.

Di conseguenza, la qualità delle prove portata a supporto risulta essere **bassa**

**GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'****Riconoscimento dell'innovatività:**

Considerati i dati portati a supporto della richiesta di innovatività, si ritiene che a Nexpovio **non** possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **moderato** 3) qualità delle prove **bassa**. Tale livello di evidenze non è considerato accettabile in quanto, sebbene si riconosca che la prevalenza del mieloma multiplo non sia superiore a 5/10.000, questo non ha rappresentato finora un impedimento alla conduzione di studi controllati randomizzati anche in setting di malattia molto avanzati.



**Domanda:** Selinexor in associazione a desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia durante l'ultima terapia.

**Setting:** MM pentarefrattari

**Bibliografia:** Chari et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for TripleClass Refractory Multiple Myeloma, N Engl J Med 381;8 nejm.org August 22, 2019

| Certainty assessment                                                       |                      |                        |                                           |                               |                |                          | N° di pazienti                           |  | Effetto           |                   | Certo         | Importanza |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------------------|------------------------------------------|--|-------------------|-------------------|---------------|------------|
| Ne degli studi                                                             | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione   | Ulteriori considerazioni | Selinexor-Desametasone                   |  | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) |               |            |
| Overall Response Rate (ORR)                                                |                      |                        |                                           |                               |                |                          |                                          |  |                   |                   |               |            |
| 1                                                                          | studi osservazionali | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante |                          | ORR: 25.0% (95% CI: 18.3, 32.7           |  |                   |                   | ⊕⊕○○<br>BASSA | IMPORTANTE |
| Durata della Remissione Completa (valutato con: Mesi)                      |                      |                        |                                           |                               |                |                          |                                          |  |                   |                   |               |            |
| 1                                                                          | studi osservazionali | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante |                          | DOR mediana 3.8 mesi (95% CI: 2.3, 10.8) |  |                   |                   | ⊕⊕○○<br>BASSA | IMPORTANTE |
| Progression Free Survival (follow up: mediana 25 mesi; valutato con: Mesi) |                      |                        |                                           |                               |                |                          |                                          |  |                   |                   |               |            |
| 1                                                                          | studi osservazionali | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante |                          | PFS mediana: 3,7 mesi (range:2,8-4,7)    |  |                   |                   | ⊕⊕○○<br>BASSA | CRITICO    |
| Overall Survival (follow up: mediana 26 mesi; valutato con: Mesi)          |                      |                        |                                           |                               |                |                          |                                          |  |                   |                   |               |            |
| 1                                                                          | studi osservazionali | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante |                          | OS mediana 8.4 mesi (95% CI: 5.9; 11.2)  |  |                   |                   | ⊕⊕○○<br>BASSA | CRITICO    |

CI: Confidence interval