



## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Selinexor (Nexpovio®) en combinación con bortezomib y dexametasona o con dexametasona sola para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída**

#### **INTRODUCCIÓN**

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por una expansión clonal de células plasmáticas en la médula ósea (MO) que producen una paraproteína monoclonal. Es el segundo cáncer hematológico en frecuencia, representando aproximadamente el 10 % de las neoplasias hematológicas en todo el mundo.(1, 2) En Europa, su incidencia estimada oscila entre 4,5 y 6,0 casos por cada 100.000 personas al año;(3) en España, tuvo una incidencia de 5,61 durante el periodo 2010-2016.(4)

Su pronóstico ha cambiado de forma radical en los últimos 20 años debido a la introducción de nuevos tratamientos desde principios de este siglo. En este sentido, tres familias de fármacos contribuyeron a esta revolución en el tratamiento del MM: los fármacos inmunomoduladores, como la talidomida(5) (primer nuevo fármaco en aprobarse para el tratamiento del MM en el año 2003), la lenalidomida,(6) y la pomalidomida(7); los inhibidores del proteasoma bortezomib,(8) y carfilzomib(9); y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales anti-CD38 daratumumab(10) e isatuximab, este último aprobado en combinación con pomalidomida y dexametasona(11) y con carfilzomib y dexametasona.(12)

En los últimos años han aparecido fármacos con otros mecanismos de actuación diferentes a los mencionados y que ya han sido aprobados por diferentes agencias reguladoras: Selinexor, un inhibidor de la exportina, al que hace referencia el presente documento;(13) el anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF (Monometilauristatina F) Belantamab Mafodotina;(14) o Melflufen, molécula que transporta melfalán inactivo y se activa intracelularmente alcanzando elevadas concentraciones en el interior de la célula tumoral.(15)

Simultáneamente a estas estrategias estamos asistiendo a la revolución de la inmunoterapia con dos estrategias dirigidas fundamentalmente a la diana tumoral BCMA (*B-cell maturation antigen*), -aunque están apareciendo otras dianas como GPRC5d o FcRH5-, representadas fundamentalmente por los anticuerpos biespecíficos o TCE (*T-Cell engagers*),

entre los que ya está aprobado Teclistamab(16); o las células CAR-T como Idecabtagene vicleucel(17) o Ciltacabtagene autoleucel,(18) también autorizadas actualmente.

Dentro de estas moléculas, Selinexor tiene un mecanismo particular, ya que es un inhibidor específico de la exportina-1 (XPO1), que es una molécula sobreexpresada en muchos tipos de cáncer, incluido MM.(19) XPO1 es el principal exportador nuclear de proteínas supresoras de tumores, como p53 o p21, reguladores del crecimiento y ARNm de oncoproteínas (por ejemplo, c-Myc o Bcl-xL). La inhibición selectiva de XPO1 por selinexor resulta en acumulación de proteínas supresoras de tumores en el núcleo, disminución de los niveles de oncoproteínas, detención del ciclo celular y apoptosis.(20)

## **HISTORIA DE LA AUTORIZACIÓN**

Selinexor fue inicialmente aprobado en mayo de 2021 en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a, al menos, dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia.

Esta aprobación se basó en la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), de fecha 28 de enero de 2021, sobre el ensayo STORM concluyendo que selinexor en combinación con dexametasona tiene un balance beneficio/riesgo positivo en la población de pacientes con MM penta-refractarios y cubre una necesidad médica no satisfecha en pacientes muy pretratados. En ese momento, la autorización estaba condicionada a presentar los resultados del estudio fase III KCP-330-023/BOSTON, que comparó la eficacia y seguridad de selinexor más bortezomib más dexametasona en dosis bajas versus bortezomib más dexametasona en dosis bajas en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante/resistente al tratamiento que han recibido de 1 a 3 regímenes anti-MM previos.

El 19 de mayo de 2022, tras evaluar los datos del estudio BOSTON, el CHMP adoptó un dictamen favorable en el que recomendaba un cambio en los términos de la autorización de comercialización del medicamento Nexpovio® y mediante el cual concedía la aprobación completa (no condicionada) a Selinexor y Dexametasona y añadía una nueva indicación terapéutica para Selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona.

## **INDICACIÓN**

Selinexor está indicado:

1. En combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
2. En combinación con dexametasona para el tratamiento del MM en pacientes adultos que han recibido al menos cuatro tratamientos previos y cuya enfermedad es refractaria a al menos dos inhibidores del proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

## ESTUDIOS EN QUE SE BASA LA INDICACIÓN

### Ensayo Clínico STORM

#### Diseño y población

El estudio STORM es un estudio fase 2b, multicéntrico y abierto que reclutó pacientes desde mayo de 2015 hasta marzo de 2018 en 60 centros en los Estados Unidos y Europa. Los pacientes elegibles debían tener un MM según criterios estándar y debían haber recibido previamente tratamiento con bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida, daratumumab, glucocorticoides y un agente alquilante; y tener enfermedad refractaria a al menos un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma, daratumumab, glucocorticoides y el último tratamiento.

Selinexor oral (80 mg) en combinación con dexametasona (20 mg) se administró los días 1 y 3 de cada semana en ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Todos los pacientes debían recibir 8 mg de ondansetrón (o equivalente) antes de la primera dosis del fármaco del estudio y dos o tres veces al día según fuera necesario. Otros antieméticos (olanzapina o antagonistas del receptor de la neuroquinina-1) se permitieron para pacientes intolerantes al ondansetrón (o su equivalente) o con náuseas persistentes.

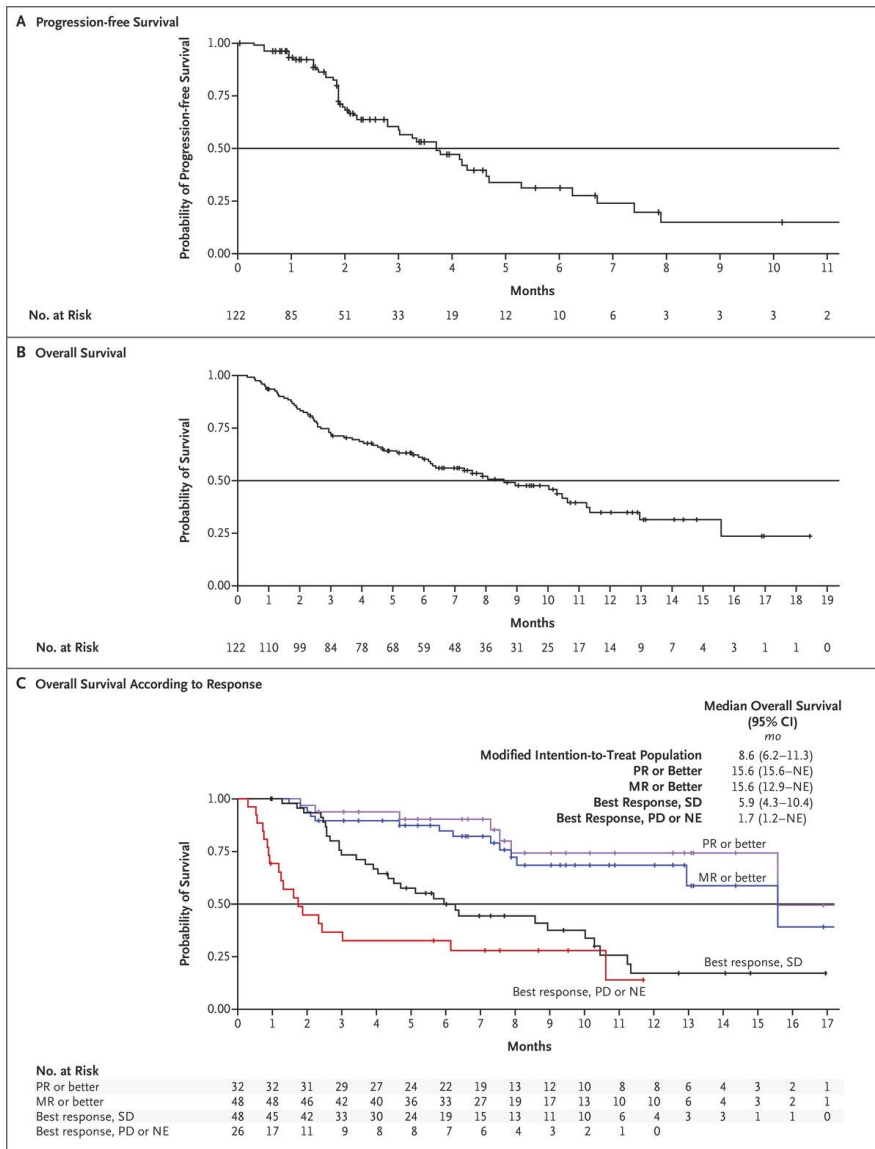
El objetivo primario fue la tasa global de respuestas, definida como una RP o mejor. Los objetivos secundarios incluyeron la duración de la respuesta, tasa de beneficio clínico ( $\geq$ RM); supervivencia libre de progresión; y supervivencia global.

Se reclutó un total de 123 pacientes, con una mediana de edad de 65,2 años. El 53 % de los pacientes presentaban anomalías citogenéticas de alto riesgo. El aclaramiento de creatinina fue inferior a 60 ml por minuto en 39 pacientes (32 %) e inferior a 40 ml por minuto en 14 pacientes (11 %). La mediana de tratamientos previos fue de 7 (3 a 18); 86 pacientes (70 %) habían recibido previamente daratumumab en combinación con otros agentes, 102 (84 %) se habían sometido previamente a un trasplante de células madre y 2 (2 %) habían recibido previamente terapia con células CAR-T. Todos los pacientes (excepto uno que no había recibido Carfilzomib) tenían mieloma pentaexpuesto que era refractario a al menos un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y daratumumab, según lo requerido por el protocolo. Ochenta y tres pacientes (68 %) tenían mieloma penta-refractario.

#### Eficacia

La tasa global de respuestas fue del 26 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 19 a 35), incluidas 2 RCs (2 %), 6 MBRP (5 %) y 24 RP (20 %), alcanzando el objetivo primario del ensayo. Los dos pacientes con recaída después de la terapia CAR-T tuvieron una RP. Se observó una RM según los criterios del IMWG en 16 pacientes (13 %), y 48 pacientes (39 %) mantuvieron enfermedad estable. La mediana de tiempo hasta la RP o mejor fue de 4,1 semanas (1 a 14). Se observó una RM o mejor en el 39 % de los pacientes (IC del 95 %, 31 a 49). La mediana de duración de la respuesta fue de 4,4 meses (IC del 95 %, 3,7 a 10,8). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,7 meses (IC del 95 %, 3,0 a 5,3), y la mediana de supervivencia

global fue de 8,6 meses (IC del 95 %, 6,2 a 11,3) (Figura 1). En los pacientes que tuvieron una  $\geq$ RP o  $\geq$ RM, la mediana de supervivencia global fue de 15,6 meses (Figura 2C).



**Figura 1. SLP, SG y SG de acuerdo con la respuesta para Selinexor y Dexametazone en el Estudio STORM.**

### Seguridad

Los eventos adversos más comunes que surgieron durante el tratamiento fueron trombocitopenia (73 %), cansancio (73 %), náuseas (72 %) y anemia (67 %) (Tabla 1). Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron trombocitopenia (59 %), anemia (44 %), hiponatremia (22 %) y neutropenia (21 %). La trombocitopenia ocurrió con mayor frecuencia en pacientes que tenían trombocitopenia al inicio que en aquellos que no la tenían y seis pacientes con trombocitopenia de grado 3 o superior tuvieron un evento hemorrágico concurrente de grado 3 o superior. La mayoría de los eventos adversos no hematológicos se limitaron a grados 1 o 2; únicamente el 10 % de los pacientes presentaron náuseas grado 3 y el 3 % vómitos grado 3.

**Table 3. Adverse Events That Emerged during Treatment.\***

| Event                             | Grade 1                 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Total<br>(N=123) |
|-----------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|------------------|
|                                   | <i>number (percent)</i> |         |         |         |                  |
| ≥1 Adverse event                  |                         |         |         |         | 123 (100)        |
| Hematologic adverse events        |                         |         |         |         |                  |
| Thrombocytopenia                  | 12 (10)                 | 6 (5)   | 31 (25) | 41 (33) | 90 (73)          |
| Anemia                            | 7 (6)                   | 22 (18) | 53 (43) | 1 (1)   | 83 (67)          |
| Neutropenia                       | 7 (6)                   | 16 (13) | 22 (18) | 4 (3)   | 49 (40)          |
| Leukopenia                        | 8 (7)                   | 16 (13) | 17 (14) | 0       | 41 (33)          |
| Lymphopenia                       | 2 (2)                   | 4 (3)   | 10 (8)  | 4 (3)   | 20 (16)          |
| Nonhematologic adverse events     |                         |         |         |         |                  |
| Fatigue                           | 16 (13)                 | 43 (35) | 31 (25) | 0       | 90 (73)          |
| Nausea                            | 34 (28)                 | 42 (34) | 12 (10) | 0       | 88 (72)          |
| Decreased appetite                | 22 (18)                 | 41 (33) | 6 (5)   | 0       | 69 (56)          |
| Decreased weight                  | 34 (28)                 | 27 (22) | 1 (1)   | 0       | 62 (50)          |
| Diarrhea                          | 32 (26)                 | 15 (12) | 9 (7)   | 0       | 56 (46)          |
| Vomiting                          | 22 (18)                 | 21 (17) | 4 (3)   | 0       | 47 (38)          |
| Hyponatremia                      | 18 (15)                 | 0       | 26 (21) | 1 (1)   | 45 (37)          |
| Upper respiratory tract infection | 3 (2)                   | 23 (19) | 2 (2)   | 0       | 28 (23)          |
| Constipation                      | 16 (13)                 | 9 (7)   | 2 (2)   | 0       | 27 (22)          |
| Dyspnea                           | 11 (9)                  | 11 (9)  | 5 (4)   | 0       | 27 (22)          |
| Cough                             | 14 (11)                 | 7 (6)   | 0       | 0       | 21 (17)          |
| Hypokalemia                       | 10 (8)                  | 3 (2)   | 8 (7)   | 0       | 21 (17)          |
| Insomnia                          | 13 (11)                 | 6 (5)   | 2 (2)   | 0       | 21 (17)          |
| Mental status changes             | 7 (6)                   | 7 (6)   | 7 (6)   | 0       | 21 (17)          |
| Pneumonia                         | 0                       | 8 (7)   | 10 (8)  | 1 (1)   | 21 (17)†         |
| Dizziness                         | 14 (11)                 | 5 (4)   | 0       | 0       | 19 (15)          |
| Pyrexia                           | 11 (9)                  | 8 (7)   | 0       | 0       | 19 (15)          |
| Epistaxis                         | 11 (9)                  | 3 (2)   | 1 (1)   | 0       | 15 (12)          |
| Fall                              | 9 (7)                   | 4 (3)   | 2 (2)   | 0       | 15 (12)          |
| Hyperglycemia                     | 2 (2)                   | 3 (2)   | 8 (7)   | 0       | 13 (11)          |
| Peripheral edema                  | 8 (7)                   | 3 (2)   | 2 (2)   | 0       | 13 (11)          |
| Blurred vision                    | 8 (7)                   | 3 (2)   | 2 (2)   | 0       | 13 (11)          |

\* Shown are events that occurred in at least 10% of the patients. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.<sup>23</sup>  
† The total includes two events of grade 5.

**Tabla 1. Efectos Adversos que aparecieron durante el tratamiento con Selinexor y Dexametasona en el Ensayo STORM.**

Un 18 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio debido a un evento adverso relacionado con selinexor o dexametasona. Un 80 % de los pacientes presentaron eventos adversos que llevaron a la modificación o interrupción de la dosis, ocurriendo la mayoría de estos eventos en los dos primeros ciclos. Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la reducción o interrupción de la dosis fueron trombocitopenia (43 % de los pacientes), fatiga (16%) y neutropenia (11 %). El tratamiento de soporte, incluidos los factores estimulantes de colonias de granulocitos, los agonistas de los receptores de trombopoyetina, la ingesta adecuada de líquidos y calorías, los estimulantes del apetito, los psicoestimulantes y antieméticos adicionales, redujo generalmente la intensidad o la duración de los eventos adversos. Los efectos secundarios fueron reversibles sin evidencia de tóxicos relevante en los órganos principales (disfunción cardíaca, pulmonar, hepática o renal relacionada con el

tratamiento de grado 3 o superior) o efectos tóxicos acumulativos, con fracaso renal agudo irreversible en solo un paciente (1 %).

Eventos adversos graves ocurrieron en el 63 % de los pacientes, siendo la neumonía (11 %) y la sepsis (9 %) las más comunes. Un total de 28 pacientes murieron durante el estudio: 16 por progresión de la enfermedad y 12 por un evento adverso, siendo únicamente dos de estos eventos considerados relacionados con el tratamiento por el investigador (una neumonía concurrente con la progresión de la enfermedad y una sepsis).

## **Ensayo Clínico BOSTON**

### Diseño y población

El ensayo BOSTON es un ensayo de fase 3, abierto, global, aleatorizado y controlado que reclutó pacientes en 123 centros de 21 países de Europa, América del Norte y la región de Asia y el Pacífico entre el 6 de junio de 2017 y el 5 de febrero de 2019. Los pacientes debían tener un mieloma con enfermedad medible de acuerdo con los criterios del IMWG, con evidencia documentada de enfermedad en progresión en o después de su régimen de tratamiento más reciente, con 1-3 líneas de tratamiento previas. Los pacientes que habían recibido previamente inhibidores del proteasoma tenían que haber presentado al menos una RP, debía haber pasado al menos 6 meses desde el último tratamiento con inhibidores del proteasoma, y no haber discontinuado el bortezomib debido a toxicidad grado 3 o superior. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 al grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona o al grupo de bortezomib y dexametasona.

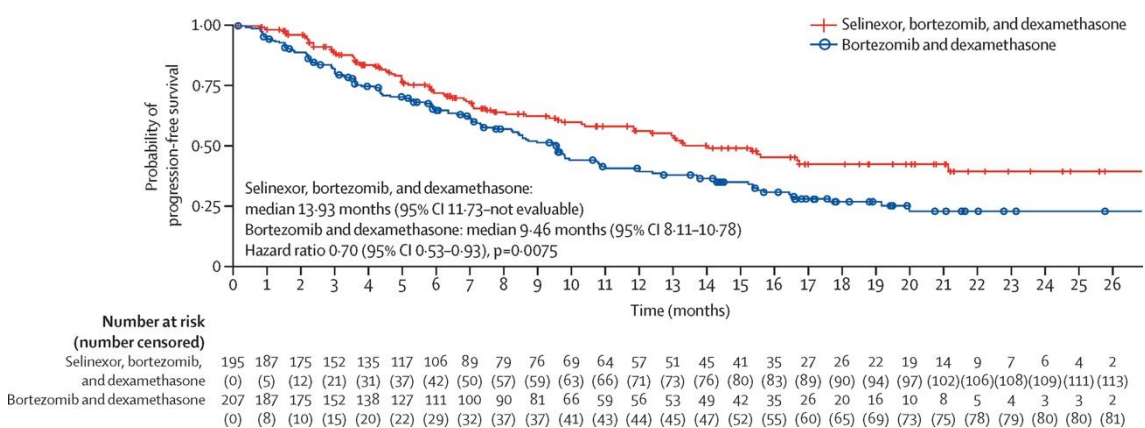
Los pacientes asignados al grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona recibieron ciclos de 5 semanas de duración con selinexor a una dosis oral fija de 100 mg los días 1, 8, 15, 22 y 29; bortezomib subcutáneo a la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15 y 22; y dexametasona 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 y 30. En el grupo de bortezomib y dexametasona, durante los primeros ocho ciclos de 3 semanas, bortezomib se administró por vía subcutánea de acuerdo con el régimen aprobado de 1,3 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona se administró como dosis oral de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo. A partir del ciclo 9, bortezomib se administró los días 1, 8, 15 y 22, y dexametasona los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 y 30 de cada ciclo de 5 semanas. Para minimizar las náuseas, todos los pacientes recibieron 5-hidroxitriptamina (8 mg o equivalente) antes de la primera dosis del fármaco del estudio y dos o tres veces al día los días 1 y 2 de cada ciclo, según fuera necesario. Otras medidas de apoyo adicionales a discreción del investigador podían incluir el uso de olanzapina, megestrol, líquidos intravenosos, metilfenidato, agentes estimulantes de trombopoyetina o transfusiones. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad. Si el comité de revisión independiente confirmaba la progresión en los pacientes del grupo de bortezomib y dexametasona, estos podían pasar al tratamiento con selinexor, bortezomib y dexametasona.

El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa global de respuestas (definida como la proporción de pacientes con una respuesta parcial o mejor); supervivencia global; duración de la respuesta; entre otros.

De los 402 pacientes aleatorizados, 195 (49 %) se asignaron al grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona y 207 (51 %) al grupo de bortezomib y dexametasona. La mediana de edad fue de 67 años (IQR 59-73) y 81 (20 %) pacientes tenían 75 años o más. Un 48 % de los pacientes presentaban anomalías citogenéticas de alto riesgo. La mediana de regímenes previos fue de dos (1-2), 75 (19 %) pacientes habían recibido tres líneas previas de terapia y 139 (35 %) pacientes habían recibido un autotrasplante. Las terapias anteriores incluyeron lenalidomida (154 [38 %] pacientes) e inhibidores del proteasoma (307 [76 %]), incluyendo bortezomib (279 [69 %]).

### Eficacia

Después de una mediana de seguimiento de 13,2 meses [IQR 6,2–19,8] para selinexor, bortezomib y dexametasona y 16,5 meses [9,4–19,8] para bortezomib y dexametasona, la mediana de SLP fue significativamente mayor en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona (13,93 meses [IC del 95 %: 11,73–no evaluable]) que en el grupo de bortezomib y dexametasona (9,46 meses [8,11–10,78]) con una HR de 0,70 [IC 95 % 0,53–0,93],  $p=0,0075$  (Figura 2).



**Figura 2. SLP de Selinexor-Bortezomib-Dexametasona frente a Bortezomib-dexametasona en el Ensayo BOSTON.**

La tasa global de respuestas fue significativamente superior en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona (76, 4% [IC 95 %: 69,8–82,2]) que en el grupo de bortezomib y dexametasona (62,3 % [55,3–68,9]; odds ratio (OR) 1,96 [IC 95 %: 1,3–3,1],  $p=0,0012$ ). Un 44,6 % de los pacientes en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona alcanzaron MBRP frente a un 32,4 % en el grupo de bortezomib y dexametasona (OR 1,66 [1,1-2,5],  $p=0,0082$ ). La mediana de tiempo hasta la primera respuesta en pacientes con una RP o mejor fue de 1,1

meses (IQR 0,8-1,6) en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona versus 1,4 meses (0,8-1,6) en el grupo de bortezomib y dexametasona. La mediana de duración de la respuesta fue mayor con selinexor, bortezomib y dexametasona (20,3 meses [IC del 95%: 12,5–no evaluable] frente a 12,9 meses [9,3–15,8]; HR 0,81 [IC 95 % 0,56–1,17], p=0,1364). Además, la mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento fue mayor en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona (16,1 meses [13,9–no evaluable]) que en el grupo de bortezomib y dexametasona (10,8 meses [9,8–13,4]; 0,66 [0,50–0,86], p=0,0012).

Con respecto a la supervivencia global, la mediana no se había alcanzado en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona y fue de 25 meses en el grupo de bortezomib y dexametasona (HR 0,84 [0,57–1,23], p=0,1852).

### Seguridad

Los eventos adversos emergentes de grado 3-4 más comunes ( $\geq 10\%$  de los pacientes en cualquiera de los grupos) fueron trombocitopenia, anemia, neumonía y cansancio, todos los cuales fueron más frecuentes en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona que en el grupo de bortezomib y dexametasona (Tabla 2).

|  | Selinexor, bortezomib, and dexamethasone group (n=195) |           | Bortezomib and dexamethasone group (n=204) * |           |
|--|--|-----------|--|-----------|
|  | Any grade †  | Grade 3–4 | Any grade ‡                                  | Grade 3–4 |
| <b>Haematological adverse events</b>     |  |           |  |           |
| Thrombocytopenia                         | 117 (60%)  | 77 (39%)  | 55 (27%)                                     | 35 (17%)  |
| Anaemia                                  | 71 (36%)   | 31 (16%)  | 47 (23%)                                     | 20 (10%)  |
| Neutropenia                              | 29 (15%)   | 17 (9%)   | 12 (6%)                                      | 7 (3%)    |
| <b>Non-haematological adverse events</b> |  |           |  |           |
| Fatigue                                  | 82 (42%)   | 26 (13%)  | 37 (18%)                                     | 2 (1%)    |
| Nausea                                   | 98 (50%)   | 15 (8%)   | 20 (10%)                                     | 0         |
| Diarrhoea                                | 63 (32%)   | 12 (6%)   | 51 (25%)                                     | 1 (<1%)   |
| Peripheral neuropathy §                  | 63 (32%)   | 9 (5%)    | 96 (47%)                                     | 18 (9%)   |
| Decreased appetite                       | 69 (35%)   | 7 (4%)    | 11 (5%)                                      | 0         |
| Weight loss                              | 51 (26%)   | 4 (2%)    | 25 (12%)                                     | 2 (1%)    |
| Asthenia                                 | 48 (25%)   | 16 (8%)   | 27 (13%)                                     | 9 (4%)    |
| Constipation                             | 33 (17%)   | 0         | 35 (17%)                                     | 3 (1%)    |
| Cough                                    | 35 (18%)   | 1 (1%)    | 30 (15%)                                     | 0         |
| Insomnia                                 | 31 (16%)   | 2 (1%)    | 32 (16%)                                     | 4 (2%)    |
| Back pain                                | 30 (15%)   | 1 (1%)    | 29 (14%)                                     | 2 (1%)    |
| Pneumonia ¶                              | 35 (18%)   | 24 (12%)  | 34 (17%)                                     | 21 (10%)  |
| Pyrexia                                  | 30 (15%)   | 3 (2%)    | 22 (11%)                                     | 2 (1%)    |
| Cataract                                 | 42 (22%)   | 17 (9%)   | 13 (6%)                                      | 3 (1%)    |
| Vomiting                                 | 40 (21%)   | 8 (4%)    | 9 (4%)                                       | 0         |
| Peripheral oedema                        | 23 (12%)   | 1 (1%)    | 26 (13%)                                     | 0         |
| Dyspnoea                                 | 18 (9%)  | 1 (1%)    | 27 (13%)                                     | 5 (2%)    |
| Bronchitis                               | 24 (12%)   | 3 (2%)    | 20 (10%)                                     | 1 (<1%)   |
| Upper respiratory tract infection        | 35 (18%)   | 5 (3%)    | 30 (15%)                                     | 1 (<1%)   |

**Tabla 2. Eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con Selinexor-bortezomib-dexametasona y con bortezomib-dexametasona en el Ensayo BOSTON.**



La trombocitopenia de grado 3-4 se asoció con poca frecuencia con eventos hemorrágicos clínicamente relevantes y la fiebre neutropénica fue también rara, ocurriendo en un paciente en cada grupo.

Entre los eventos adversos de grado 3-4 que ocurrieron en menos del 10 % de los pacientes, las náuseas, la diarrea, la disminución del apetito, la astenia, las cataratas, los vómitos y la neutropenia tuvieron una mayor incidencia (diferencia del >4 %) en selinexor, bortezomib y dexametasona que en el grupo de bortezomib y dexametasona (Tabla 1).

Hubo una menor incidencia de neuropatía periférica en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona que en el grupo de bortezomib y dexametasona, considerando cualquier grado (32 % vs 47 %. OR 0,52 [IC 95 % 0,34–0,79], p=0,0010) o grado 2 o superior (21 % vs 34 %. 0,50 [0,32–0,79], p=0,0013).

Cuarenta y un pacientes (21 %) en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona y 32 (16 %) en el grupo de bortezomib y dexametasona interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. Las razones más comunes fueron neuropatía periférica (5 %), cansancio (4 %), náuseas (3 %), vómitos (2 %), disminución del apetito (2 %) y trombocitopenia (2 %) en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona, y neuropatía periférica (7 %) en el grupo de bortezomib y dexametasona. Las modificaciones de la dosis fueron más frecuentes en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona (89 %) que en el grupo de bortezomib y dexametasona (76 %).

Se notificaron eventos adversos graves en 101 (52 %) pacientes en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona y en 77 (38 %) en el grupo de bortezomib y dexametasona. La neumonía fue el evento adverso grave más frecuente, con la misma incidencia (12 %) en ambos grupos. La mayoría de los otros eventos adversos graves fueron comparables en tipo y frecuencia entre ambos grupos (Tabla 1).

Hubo una incidencia similar de muertes debidas a eventos adversos en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona (12 [6 %]; de los cuales ocho se consideraron no relacionados con el tratamiento) y el grupo de bortezomib y dexametasona (11 [5 %]; diez no relacionados con el tratamiento). Los eventos adversos más comunes que condujeron a la muerte fueron neumonía (tres [2 %]) y sepsis (tres [2 %]) en el grupo de selinexor, bortezomib y dexametasona, y neumonía (tres [2 %]) en el grupo de bortezomib y dexametasona.

## **DISCUSIÓN**

El pronóstico de los pacientes con MM ha mejorado de forma significativa en los últimos años con la aprobación y disponibilidad de diferentes familias de fármacos (alquilantes, inhibidores del Proteasoma, fármacos inmunomoduladores, los anticuerpos monoclonales anti-CD38). Además, muy recientemente el Belantamab Mafodotin ha obtenido precio reembolso en nuestro país. Sin embargo, tras una, dos o, como mucho, tres líneas de tratamiento la mayoría de los pacientes son triples expuestos o incluso triples refractarios; por lo que es necesario disponer de alternativas con nuevos mecanismos de actuación para estos pacientes.

En el caso de los pacientes pentarefractarios, el pronóstico es muy adverso dada la escasez o ausencia de alternativas disponibles. Un estudio retrospectivo reciente (MaMMoth), mostró una supervivencia global de 5.6 meses para estos pacientes.(21) En esta misma línea se encuentra el estudio LocoMMotion que evaluó pacientes que habían recibido tres líneas de tratamiento, habían sido expuestos a inhibidor de proteasoma, inmunomoduladores y anti-CD38 y eran refractarios al menos a los dos primeros. Este estudio, que incluyó un número importante de pacientes de nuestro país, mostró una tasa de respuestas de un 30 %, la SLP fue de 4.6 meses y la SG de 12.4 meses.(22)

Si nos centramos en **pacientes pentarefractarios, la tasa de respuestas es de un 23 %, la SLP de 3.4 meses y a SG de 8.2 meses (Einsele EHA 2022 Poster 958). Esto manifiesta que las opciones disponibles son muy limitadas** y, de hecho, fuera de ensayos clínicos, únicamente tendríamos disponible en nuestro país el Belantamab Mafodotin, con una tasa de respuestas de un 31 % a la dosis recomendada, una duración de estas no alcanzada con 6.3 meses de seguimiento y una PFS de 2.9 meses.(14) Por lo tanto, son necesarias otras alternativas terapéuticas para estos pacientes y el Selinexor con una tasa de respuestas de un 24 % con una duración de 4.4 meses y una SLP de 3.7 meses es una clara opción. De hecho, **las guías ESMO, recomiendan tanto Selinexor-dexametasona como Belantamab para pacientes triples refractarios.**(2)

Con respecto a la otra indicación de selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona, para pacientes en primeras recaídas. La elección de tratamiento para estos pacientes depende de varios factores, entre los cuales, uno de los más relevantes se basa en los tratamientos previos y la sensibilidad o resistencia a los mismos. Así, aunque podría haber otras opciones, si el paciente es sensible a lenalidomida, la mejor opción sería posiblemente Dara-Rd(23) o KRd(24) en función de la sensibilidad o resistencia previas a anti-CD38. Por otra parte, los pacientes refractarios a lenalidomida pero sensibles a anti-CD38, serían candidatos a Isatuximab-Kd(12) o Isatuximab-Pd(11) (este último a partir de la 2ª recaída), aunque otras opciones como PVd(25) o Kd(9) también serían factibles. La triple combinación a la que se refiere este documento podría utilizarse en todas estas situaciones, siempre y cuando el paciente siga siendo sensible a bortezomib, y, de hecho, así lo especifica las recientemente publicadas guías ESMO.(2)

Sin embargo, consideramos que **los pacientes para los que la combinación de selinexor bortezomib y dexametasona podría ser más adecuada son aquellos que son refractarios a lenalidomida y a AcMo anti-CD38 y que sigan siendo sensibles a bortezomib.** Por ello, la disponibilidad de una combinación como Selinexor-bortezomib y dexametasona representa una opción muy atractiva para estos pacientes en la indicación actualmente aprobada por la EMA.

Es importante tener en cuenta que se trata de un fármaco oral, y, por lo tanto, cómodo para el paciente, lo que es particularmente relevante en la combinación con dexametasona en líneas avanzadas de tratamiento, donde la calidad de vida es algo clave. Con respecto a la seguridad, los estudios iniciales mostraron una importante toxicidad gastrointestinal, pero que se

asoció, fundamentalmente, a las altas dosis administradas. La situación actual con dosis más bajas (80 mg los días 1 y 3 de cada semana para la combinación con dexametasona y 100 mg semanales para la combinación con bortezomib), junto con la recomendación de utilizar una profilaxis antiemética agresiva en las primeras dosis ha mejorado de forma sensible la tolerancia del tratamiento y, se considera actualmente un fármaco cómodo y bien tolerado.

## **CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO DE LA SEHH**

- Selinexor ha demostrado un claro efecto antimieloma en dos situaciones:
  - o En combinación con dexametasona en pacientes pentarefractarios, para los que las opciones disponibles son muy limitadas.
  - o En combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes tras 1-3 líneas de tratamiento previas. En este caso, representa una opción de tratamiento que puede ser muy relevante para pacientes que ya hayan sido expuestos a IMiD y a AcMo anti-CD38 (cada vez más frecuente tras 1 o 2 líneas previas) y que sigan siendo sensibles a inhibidores del proteasoma.
- Selinexor presenta un mecanismo de actuación (inhibición de la exportina-XPO1) completamente diferente al del resto de tratamientos actualmente disponibles para pacientes con MM.
- Se trata de un fármaco cómodo por ser de administración oral, y el perfil de toxicidad es adecuado con las dosis y esquemas aprobados y los tratamientos de soporte recomendados.
- Por lo tanto, la SEHH considera que disponer de Selinexor en nuestro país en las indicaciones aprobadas por la EMA, aportará un claro beneficio a los pacientes con MM.

## REFERENCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-22.
3. Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol.* 2018.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799-825.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1565-71.
6. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-32.
7. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-66.
8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-98.
9. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
10. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.
11. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107.
12. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10292):2361-71.
13. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;381(8):727-38.
14. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-21.
15. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Blade J, Cavo M, Rodriguez-Otero P, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):757-67.
16. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505.
17. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-16.
18. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021;398(10297):314-24.

19. Li S, Fu J, Lu C, Mapara MY, Raza S, Hengst U, et al. Elevated Translation Initiation Factor eIF4E Is an Attractive Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(4):711-9.
20. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, Unger TJ, Chari A, Vogl D, et al. Clinical Implications of Targeting XPO1-mediated Nuclear Export in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(5):335-45.
21. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019;33(9):2266-75.
22. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2022;36(5):1371-6.
23. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-31.
24. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-52.
25. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-94.