



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Determina Dirigenziale N. 768 del 05/08/2024

Proponente: Il Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

**Oggetto: ACQUISTO DEL FARMACO NEXPOVIO (SELINEXOR) 20 MG PER LA UOC
ONCOEMATOLOGIA – DITTA MENARINI STEMLINE ITALIA SRL. – CIG N. B2ADB0D90**

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 05/08/2024 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Teresa Capobianco - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Carmela Zito - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA

Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: ACQUISTO DEL FARMACO NEXPOVIO (SELINEXOR) 20 MG PER LA UOC ONCOEMATOLOGIA – DITTA MENARINI STEMLINE ITALIA SRL. – CIG N. B2ADB0D90

IL DIRETTORE U.O.C. PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

PREMESSO CHE

- la UOC Farmacia Ospedaliera, con mail del 23/07/2024 (allegato n. 1), nel dare seguito alla richiesta del Direttore della UOC Oncoematologia, quale "*centro prescrittore di questa AORN riconosciuto ed autorizzato dalla regione Campania*" ha richiesto a questo Servizio di procedere - sulla base del parere favorevole espresso dalla Regione del gruppo di lavoro farmaci CNN (prot. n.336833 del 08/07/204) - all'acquisto di n.5 confezioni della specialità medicinale "*NEXPOVIO 20 mg cpr (AIC 049430059)*";

- la precitata Farmacia, con la suddetta nota, ha fornito inoltre le seguenti precisazioni:

- il farmaco non è presente sulla piattaforma So.re.sa.;
- la Ditta presso la quale approvvigionarsi è Menarini Stemline Italia Srl;
- il fabbisogno determinato "*è quello presunto fino al 31/12/2024*";

VISTO il parere accluso alla stessa nota, da cui emerge che la Giunta Regionale della Campania - UOD 06 Politica del farmaco e dispositivi ha autorizzato quest'Azienda all'utilizzo del farmaco "*NEXPOVIO (Selinexor) 20 mg – compressa rivestita con film – A.I.C. n. 049430059 attualmente in fascia di rimborsabilità C (nn)per un numero massimo di 1 paziente*";

VISTA l'offerta della Ditta Menarini Stemline Italia Srl (già allegato n.1), trasmessa al Servizio scrivente dalla Farmacia Ospedaliera da cui risulta – tra l'altro – che il prezzo di cessione scontato a confezione è pari ad € 1,05;

DATO ATTO CHE ad oggi la specialità medicinale non è presente sull'anagrafica farmaci della So.re.sa., disponibile sul sito della predetta centrale di committenza;

VISTI gli artt. 50, comma 1, lett. b e 108, comma 3 del D. Lgs. 36/2023;

ESAMINATA tutta la documentazione innanzi richiamata, allegata alla presente ed in atti giacente;

RITENUTO di procedere, attese le motivazioni sopra esplicitate e qui integralmente trascritte, all'acquisto di n. 5 confezioni del farmaco NEXPOVIO (Selinexor) 20mg cpr presso la Ditta Menarini Stemline Italia Srl da destinare alla UOC Oncoematologia, per l'importo complessivo di € 5,25 oltre Iva al 10%;

ATTESTATA la legittimità della presente che è conforme alla vigente normativa in materia

DETERMINA

Determinazione Dirigenziale



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di:

I - PROCEDERE, attese le motivazioni sopra esplicitate e qui integralmente trascritte, all'acquisto di n. 5 confezioni del farmaco NEXPOVIO (Selinexor) 20mg cpr presso la Ditta Menarini Stemline Italia Srl da destinare alla UOC Oncoematologia, per l'importo complessivo di € 5,25 oltre Iva al 10%;

II - IMPUTARE la spesa complessiva di € 5,78 inclusa Iva al 10%, sul conto economico n. 5010101010 "Prod. farmac. con AIC, eccez.vaccini-emoderivatireg." - bilancio 2024;

III - DARE ATTO CHE RUP è la Dott.ssa Teresa Capobianco, Direttore della UOC Provveditorato – Economato ed DEC il Direttore della UOC Farmacia Ospedaliera o suo delegato;

IV- PREVEDERE la clausola di recesso, ai sensi del combinato disposto dagli artt. 92 e 100 del D.Lgs. 159/2011 e smi, qualora vengano accertati elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa;

V - PREVEDERE, altresì, apposita clausola risolutiva espressa qualora So.Re.Sa. S.p.A. (soggetto aggregatore per la Regione Campania) avesse nel frattempo attivato analoga convenzione/accordo quadro centralizzato;

VI - TRASMETTERE copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché alle UU.OO.CC. Gestione Risorse Economico – Finanziarie, Farmacia Ospedaliera e Oncoematologia.

IL DIRETTORE
U.O.C. PROVVEDITORATO - ECONOMATO
Dott.ssa Teresa Capobianco

Determinazione Dirigenziale



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE
(per le proposte che determinano un costo per l’AORN – VEDI ALLEGATO)

Determinazione Dirigenziale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

richiesta acquisto

ACC. 1

Da **farmacia@ospedale.caserta.it** <farmacia@ospedale.caserta.it>

A **provveditorato** <provveditorato@ospedale.caserta.it>

Data martedì 23 luglio 2024 - 14:06

buongiorno si chiede di predisporre gli atti amministrativi per poter procedere con l'acquisto nel farmaco Nexpovio. si allega documentazione.

Cordiali saluti UOC Farmacia

MENARINI - OffertaNexpovio_35203.doc_signed.pdf
nexpovio richiesta_000057.pdf

SPETT.LE (2000003461)
AZ. OSPEDALIERA S. SEBASTIANO CASERTA
VIA TESCIONE 1
81100 CASERTA (CE)

**Oggetto: OFFERTA SPECIALITA' MEDICINALE NEXPOVIO (selinexor) IN
FASCIA C(nn) – Prot. n. 2024/STEMLINE/67**

Facendo seguito alla Vostra richiesta in data 28/06/2024, con la presente la scrivente Menarini Stemline Italia S.r.l. ("STEMLINE") descrive le condizioni di cessione della specialità medicinale a marchio "NEXPOVIO" (selinexor) di cui è rappresentante locale, collocata in Fascia C(nn) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, con Determina AIFA n. 85 del 9 giugno 2021, pubblicata in Gazzetta Ufficiale ("G.U.") n. 146 del 21 giugno 2021.

NEXPOVIO gode di due indicazioni autorizzate:

- 1) Sd: 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;
- 2) SVd: in associazione a bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente.

La presente offerta ("Offerta") decorre dal giorno 28/06/2024 si riferisce esclusivamente alle situazioni in cui ricorrano entrambe le seguenti condizioni:

- i. **si proceda secondo la suddetta indicazione 2), cioè in combinazione SVd (da attestare nella scheda di cui all'allegato 2); e**
- ii. **i pazienti da trattare con NEXPOVIO devono presentare entrambe le seguenti caratteristiche (da attestare nella scheda di cui all'allegato 2):**
 - a) **almeno 1 linea di trattamento precedente e non più di 3 linee precedenti (quindi l'accesso alla presente offerta si ha unicamente dalla seconda linea alla quarta linea di trattamento incluse);**
 - b) **refrattarietà alla lenalidomide.**

Resta inteso che le caratteristiche del paziente in trattamento di cui al precedente punto ii) potranno essere modificate in ogni momento ed a piena ed incontestabile discrezionalità di STEMLINE, dandone formale comunicazione scritta.

~~Il Mieloma Multiplo Recidivato e Refrattario ("MMRR") è una neoplasia ematologica grave che comporta elevata mortalità ed elevata morbilità, con ripetute ospedalizzazioni e rilevante compromissione della qualità di vita (il declino di qualità della vita è significativamente correlato alla progressione e alla refrattarietà della malattia nonché alla molteplicità delle linee di trattamento).~~

Il Mieloma Multiplo è infatti una patologia che progredisce nel tempo, caratterizzata da ricadute sempre più frequenti per cui la maggior parte dei pazienti necessita di differenti linee di terapia.

Il numero di pazienti affetti da MMRR non sottoposti a trapianto che sono trattati con la combinazione di lenalidomide e un anticorpo monoclonale anti CD38 in prima linea (DRd), e in particolare il sottogruppo di pazienti refrattari a lenalidomide, sta progressivamente crescendo. Questa tipologia di pazienti ha attualmente a disposizione opzioni terapeutiche limitate e con risultati di efficacia clinica non pienamente soddisfacenti.

NEXPOVIO rappresenta un'opzione terapeutica di rilievo per questo sottogruppo di pazienti, avendo dimostrato, in associazione a bortezomib e desametasone, un miglioramento della PFS clinicamente rilevante e statisticamente significativa per il gruppo prespecificato di pazienti non esposti a inibitori del proteasoma, nello studio registrativo BOSTON (mPFS 29,5 mesi nel braccio SvD).

Alla luce di quanto sopra, col preciso intento di rendere disponibile quanto prima NEXPOVIO alla comunità medico-ematologica italiana, STEMLINE ha deciso di iniziarne la commercializzazione in classe C(nn), nelle more della definizione delle condizioni di rimborsabilità.

NEXPOVIO è disponibile, nella confezione descritta in tabella:

AIC	Strength	Pharmaceutical Form	Immediate Packaging	Pack size
049430034/E	20 mg	Compresa rivestita con film	blister (PVC/PCTFE/PVC)	20 compresse

La suddetta Offerta è limitata secondo i criteri definiti di seguito e negli allegati.

La presente Offerta è limitata ad un ordine di NEXPOVIO al mese per singolo paziente corrispondente ad un mese di terapia alla volta per paziente: per ogni paziente potrà pertanto essere acquistata al prezzo scontato oggetto della presente Offerta 1 (una) sola confezione per ogni ordine, fatta eccezione per il primo ordine emesso da ciascun centro ospedaliero nel quale potranno essere inserite un numero massimo di 2 (due) confezioni.

Ciascun ordine sarà evaso alle presenti condizioni solo previa presentazione all'indirizzo customerservice@menarinistemline.com di una scheda integralmente e validamente compilata, secondo il modello di cui all'Allegato 2. Resta inteso che STEMLINE si riserva il diritto – per i nuovi pazienti ed a propria piena ed incontestabile discrezionalità - di modificare il modello di scheda di cui all'Allegato 2, determinando pertanto nuove condizioni di accesso alla presente Offerta, previa comunicazione del nuovo modello di scheda. La tipologia di richiesta - inizio terapia o proseguimento terapia -, nonché il rispetto delle condizioni di accesso alla presente Offerta dovranno essere indicate sulla scheda allegata e/o riferita a ciascun ordine.

MENARINI STEMLINE ITALIA S.R.L. - SEDE LEGALE: VIA DEI SETTE SANTI 1 - 50131 FIRENZE - TEL. +39 055 66801 - PEC: menarinistemlineitalia@legalmail.it
 SOCIETA' CON UNICO AZIONISTA, CAPITALE SOCIALE € 10.000 I.V. - C.F. / P. IVA E REG. IMPRESE 07221350486 - R.E.A. FIRENZE 688267
 SOCIETA' SOGGETTA ALL'ATTIVITA' DI DIREZIONE E COORDINAMENTO DI A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L. - VIA SETTE SANTI 3 - 50131 FIRENZE - P. IVA 00395270481

AZIENDA DEL GRUPPO MENARINI - WWW.MENARINI.COM

Resta inteso che la presente Offerta potrà essere applicata unicamente alle richieste che presentino le condizioni di accesso alla stessa.

Si specifica che la posologia di NEXPOVIO prevede 100 mg / settimana, corrispondenti quindi a 1 (una) confezione per 28 (ventotto) giorni.

La presente Offerta è valida dalla data odierna per un numero massimo di 1 (un) ordine al mese per paziente riportante la richiesta al massimo di 1 (una) sola confezione per ordine e **scadrà tassativamente alla data di pubblicazione in G.U. della determina AIFA di riclassificazione di NEXPOVIO oppure al 30 settembre 2024**, in base a quale dei due eventi si realizzi per primo. Inoltre, la presente Offerta è soggetta ad un numero massimo di pazienti trattabili a livello nazionale: raggiunto il limite massimo di pazienti trattabili, STEMLINE comunicherà tale raggiungimento e non saranno più evasi ordini al prezzo di cui alla presente Offerta con riferimento a nuovi pazienti.

A seguito della pubblicazione in G.U. della determina di riclassificazione di NEXPOVIO o dopo il 30 settembre 2024 (in base a quale dei due eventi si realizzi per primo) non sarà più possibile attivare nuovi acquisti con prezzo di cessione scontato a 1,05€.

Tuttavia, per quei pazienti che risultassero ancora in corso di terapia alla data di pubblicazione in G.U. della determina AIFA di riclassificazione in classe H di NEXPOVIO (o al 30 settembre 2024 in caso di mancata pubblicazione della determina AIFA entro tale data) e nelle more della disponibilità del prodotto rimborsato (cioè nelle more della selezione dei centri prescrittori da parte della Regione e/o dell'aggiudicazione di gara), STEMLINE si impegna a garantire che le Regioni/Aziende Sanitarie abbiano diritto ad acquistare NEXPOVIO alle stesse condizioni di favore oggetto di questa Offerta (prezzo di cessione scontato a 1,05 €) per un numero massimo di 4 (quattro) ordini riportanti 1 (una) confezione ciascuno, al solo fine di consentire al singolo paziente già in terapia con NEXPOVIO (e già comunicato a Stemline secondo il meccanismo di cui alla presente Offerta) di proseguire la stessa terapia per un massimo di 4 (quattro) mesi successivi alla data della determina AIFA di riclassificazione in classe H di NEXPOVIO o successivi al 30 settembre 2024 in caso di mancata pubblicazione della determina AIFA entro tale data.

Nel caso di pazienti già in corso di terapia con NEXPOVIO che non rientrino nelle condizioni di accesso alla rimborsabilità stabilite da AIFA nella determina di riclassificazione in classe H di NEXPOVIO, STEMLINE si impegna a garantire che le Regioni/Aziende Sanitarie abbiano diritto ad acquistare NEXPOVIO alle stesse condizioni di favore oggetto di questa Offerta (prezzo di cessione scontato a 1,05 €) per un numero massimo di 4 (quattro) ordini riportanti 1 (una) confezione ciascuno, al solo fine di consentire al singolo paziente già in terapia con NEXPOVIO (e già comunicato a Stemline secondo il meccanismo di cui alla presente Offerta) di proseguire la stessa terapia per un massimo di 4 (quattro) mesi successivi alla data della determina AIFA di riclassificazione in classe H di NEXPOVIO.

Nel caso di pubblicazione entro il 30 settembre 2024 in G.U. della determina AIFA di riclassificazione in classe C di NEXPOVIO, STEMLINE si impegna a garantire che le Regioni/Aziende Sanitarie abbiano diritto ad acquistare NEXPOVIO alle stesse condizioni di favore oggetto di questa Offerta (prezzo di cessione scontato a 1,05 €) per un numero massimo di confezioni tali da permettere al singolo paziente già in terapia con

NEXPOVIO di raggiungere i 7 (sette) mesi complessivi di terapia (calcolati dalla data effettiva di inizio terapia), come da durata mediana di trattamento dello studio clinico registrativo BOSTON.

STEMLINE sottolinea che la terapia con NEXPOVIO deve essere iniziata e condotta con la supervisione di medici esperti nell'uso di terapie oncoematologiche, nel pieno rispetto della prescrizione indicata per il farmaco in oggetto, ossia i pazienti dovranno essere trattati secondo indicazione terapeutica come da RCP qui accluso sub Allegato 1.

Ci rimettiamo alle determinazioni di codesta Regione/Azienda Sanitaria circa l'individuazione, ai sensi della normativa applicabile, delle corrette modalità di approvvigionamento del farmaco in questione, nel contesto eccezionale sopra descritto.

In ogni caso, agli ordini che potranno validamente accedere alla presente Offerta, si applicheranno le seguenti condizioni di fornitura:

1. I prezzi dell'Offerta si intendono per merce resa franco di porto ed imballo;
2. Pagamento a RIMESSA DIRETTA 60 (sessanta) GG;
3. le presenti condizioni di fornitura sono soggette all'accettazione da parte di codesta Regione/Azienda Sanitaria ("Acquirente") dei seguenti patti e condizioni in ottemperanza all'art.3 "Tracciabilità dei flussi finanziari" L.13 Agosto 2010, n. 136 così come modificata ed integrata dal DL 187-2010. Relativa dichiarazione è allegata al successivo Allegato 3.

Resta inteso che tutte le informazioni contenute nella presente Offerta hanno carattere strettamente confidenziale e non potranno essere divulgate a terzi da parte dell'Acquirente, se non per ragioni di esecuzione degli acquisti legati alla presente Offerta.

Rimaniamo in attesa di un Vostro riscontro e a disposizione per qualsiasi chiarimento. Cordiali saluti.

Firenze, 28/06/2024

Menarini Stemline Italia S.r.l.
Presidente CdA e Legale
Rappresentante
NICOLA BENCINI



Nicola
Bencini
28.06.2024
14:02:28
GMT+00:00

ALLEGATO 1 - RCP

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEXPOVIO 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di selinexor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa azzurra, rotonda, biconvessa (4 mm di spessore e 7 mm di diametro) con impresso "K20" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazione terapeutica

NEXPOVIO è indicato:

- in associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente.
- 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato con la supervisione di medici esperti nella gestione del mieloma multiplo.

Posologia

Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)

Le dosi raccomandate di selinexor, bortezomib e desametasone basate su un ciclo di 35 giorni sono:

- Selinexor 100 mg assunto per via orale una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana. La dose di selinexor non deve superare 70 mg/m² per dose.
- Bortezomib 1,3 mg/m² somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana per 4 settimane, seguite da una settimana di pausa.

- Desametasone 20 mg assunto per via orale due volte alla settimana nei giorni 1 e 2 di ogni settimana.

Il trattamento con selinexor in associazione a bortezomib e desametasone deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Selinexor in associazione a desametasone (Sd)

Le dosi iniziali raccomandate di selinexor e desametasone sono:

- Selinexor 80 mg assunto per via orale nei giorni 1 e 3 di ogni settimana.
- Desametasone 20 mg assunto per via orale nei giorni 1 e 3 di ogni settimana di trattamento con selinexor.

Il trattamento con selinexor in associazione a desametasone deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Per informazioni sulla posologia dei medicinali somministrati con NEXPOVIO, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei rispettivi medicinali.

Dosi ritardate o saltate

Se una dose di selinexor viene saltata o ritardata oppure se un paziente vomita dopo una dose di selinexor, la dose non deve essere ripetuta. I pazienti devono assumere la dose successiva il giorno di assunzione successivo regolarmente programmato.

Modifiche della dose

Le modifiche raccomandate della dose di NEXPOVIO in caso di reazioni avverse sono mostrate nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

Per informazioni sulle modifiche del dosaggio dei medicinali somministrati con NEXPOVIO, fare riferimento al rispettivo RCP.

Tabella 1. Passaggi delle modifiche della dose prespecificate per le reazioni avverse

	Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)	Selinexor in associazione a desametasone (Sd)
Dose iniziale raccomandata	100 mg una volta alla settimana	80 mg nei giorni 1 e 3 di ogni settimana (160 mg totali alla settimana)
Prima riduzione	80 mg una volta alla settimana	100 mg una volta alla settimana
Seconda riduzione	60 mg una volta alla settimana	80 mg una volta alla settimana
Terza riduzione	40 mg una volta alla settimana	60 mg una volta alla settimana
Interruzione definitiva*		

*Se i sintomi non si risolvono, il trattamento deve essere interrotto definitivamente

Tabella 2. Linee guida di modifica della dose per le reazioni avverse

Reazione avversa^a	Comparsa	Azione
Reazioni avverse ematologiche		
Trombocitopenia		
Conta delle piastrine da 25.000 a meno di 75.000/mcL	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1).
Conta delle piastrine da 25.000 a meno di 75.000/mcL <i>con</i> sanguinamento concomitante	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1) dopo la risoluzione del sanguinamento.

Reazione avversa ^a	Comparsa	Azione
Conta delle piastrine inferiore a 25.000 /mcL	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor. • Monitorare fino a quando la conta delle piastrine non ritorna ad almeno 50.000/mcL. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Neutropenia		
Conta assoluta dei neutrofili da 0,5 a 1,0 x 10 ⁹ /L senza febbre	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1).
Conta assoluta dei neutrofili inferiore a 0,5 x 10 ⁹ /L oppure Neutropenia febbrile	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor. • Monitorare fino a quando le conte dei neutrofili non ritornano ad almeno 1,0 x 10⁹/L. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Anemia		
Emoglobina inferiore a 8,0 g/dL	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1). • Somministrare trasfusioni di sangue e/o altri trattamenti in base alle linee guida cliniche.
Conseguenze potenzialmente letali (indicazione di intervento urgente)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor. • Monitorare l'emoglobina fino a quando i livelli non ritornano ad almeno 8 g/dL. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1). • Somministrare trasfusioni di sangue e/o altri trattamenti in base alle linee guida cliniche.
Reazioni avverse non ematologiche		
Iponatremia		
Livello di sodio di 130 mmol/L o inferiore	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor e somministrare una cura di supporto appropriata. • Monitorare fino a quando i livelli di sodio non ritornano ad almeno 130 mmol/L. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Stanchezza		
Grado 2 che dura almeno 7 giorni oppure Grado 3	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selinexor. • Monitorare fino a quando la stanchezza non si risolve passando al grado 1 o al livello basale. • Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Nausea e vomito		
Nausea di grado 1 o 2 (introito alimentare per via orale ridotto senza calo ponderale, disidratazione o malnutrizione significativi) oppure Vomito di grado 1 o 2 (5 episodi al	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> • Proseguire selinexor e iniziare medicinali anti-nausea aggiuntivi.

Reazione avversa ^a	Comparsa	Azione
giorno o meno)		
Nausea di grado 3 (introito di calorie o liquidi per via orale inadeguato) oppure Vomito di grado 3 o più elevato (6 episodi al giorno o più)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando la nausea o il vomito non si sono risolti passando al grado 2 o inferiore oppure al livello basale. Iniziare medicinali anti-nausea aggiuntivi. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Diarrea		
Grado 2 (aumento di 4-6 evacuazioni al giorno rispetto al basale)	1 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Proseguire selinexor e istituire una cura di supporto.
	2 ^a e successive	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre selinexor di 1 livello di dose (vedere Tabella 1). Istituire una cura di supporto.
Grado 3 o superiore (aumento di 7 evacuazioni o più al giorno rispetto al basale; indicazione per ricovero ospedaliero)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor e istituire una cura di supporto. Monitorare fino a quando la diarrea non si risolve passando al grado 2 o inferiore. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Calo ponderale e anoressia		
Calo ponderale dal 10% a meno del 20% oppure Anoressia associata a calo ponderale o malnutrizione significativi	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor e istituire una cura di supporto. Monitorare fino a quando il peso non ritorna a un valore superiore al 90% del peso basale. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Reazioni avverse oculari		
Grado 2, esclusa cataratta	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Eeguire una valutazione oftalmologica. Sospendere selinexor e istituire una cura di supporto. Monitorare fino a quando i sintomi oculari non si risolvono passando al grado 1 o al basale Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).
Grado ≥ 3 , esclusa cataratta	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente selinexor. Eeguire una valutazione oftalmologica.
Altre reazioni avverse non ematologiche		
Grado 3 o 4 (potenzialmente letale)	Qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selinexor. Monitorare fino a quando non si risolve passando al grado 2 o inferiore. Riprendere selinexor a 1 livello di dose inferiore (vedere Tabella 1).

a. Criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versione 4.03.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di selinexor per pazienti di oltre 65 anni di età (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di selinexor per pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati relativi a pazienti con malattia renale in fase terminale o in emodialisi che consentano di definire una raccomandazione posologica.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di selinexor per pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). I dati disponibili relativi a pazienti con compromissione epatica moderata o severa sono insufficienti per definire una raccomandazione posologica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di NEXPOVIO nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Non esiste alcun uso rilevante di NEXPOVIO nei bambini di età inferiore ai 18 anni nel trattamento del mieloma multiplo.

Modo di somministrazione

NEXPOVIO è per uso orale.

NEXPOVIO in associazione a bortezomib e desametasone (SVd) deve essere assunto per via orale approssimativamente alla stessa ora una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana.

NEXPOVIO in associazione a desametasone (Sd) deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora nei giorni 1 e 3 di ogni settimana.

La compressa deve essere deglutita intera con acqua. Non deve essere frantumata, masticata, spezzata o divisa onde prevenire il rischio di irritazione cutanea causata dal principio attivo. Può essere assunta con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per i medicinali somministrati in associazione a selinexor, prima dell'inizio del trattamento consultare il rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), inclusi le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e i trattamenti concomitanti raccomandati.

Trattamenti concomitanti raccomandati

È necessario consigliare ai pazienti di mantenere un introito di liquidi e di calorie adeguato per l'intera durata del trattamento. L'idratazione endovenosa deve essere presa in considerazione per i pazienti a rischio di disidratazione.

Il trattamento preventivo concomitante con un antagonista di 5-HT₃ e/o altri agenti anti-nausea deve essere somministrato prima e durante il trattamento con NEXPOVIO (vedere paragrafo 4.8).

Ematologia

L'emocromo completo (*complete blood counts*, CBC) dei pazienti deve essere valutato al basale, durante il trattamento e quando clinicamente indicato. Monitorarlo più frequentemente nei primi due mesi di trattamento.

Trombocitopenia

Nei pazienti trattati con selinexor sono stati segnalati frequentemente eventi trombocitopenici

(trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) che possono essere severi (grado 3/4). La trombocitopenia di grado 3/4 talvolta può determinare un sanguinamento clinicamente significativo e in casi rari può determinare un'emorragia potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.8).

La trombocitopenia può essere gestita con interruzioni della dose, modifiche della dose, trasfusioni di piastrine e/o altri trattamenti clinicamente indicati. I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di sanguinamento e devono essere valutati tempestivamente. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Neutropenia

Con selinexor è stata segnalata neutropenia, inclusa neutropenia severa (grado 3/4). In alcuni casi si sono verificate infezioni concomitanti nei pazienti con neutropenia di grado 3/4 (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con neutropenia devono essere monitorati per individuare segni di infezione e devono essere valutati tempestivamente. La neutropenia può essere gestita con interruzioni della dose, modifiche della dose e fattori stimolanti le colonie, in base alle linee guida mediche. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Tossicità gastrointestinale

Nausea, vomito, diarrea, che talvolta possono essere severi e necessitare dell'uso di medicinali antiemetici e antidiarroici (vedere paragrafo 4.8).

La profilassi con gli antagonisti di 5HT₃ e/o altri agenti anti-nausea deve essere somministrata prima e durante il trattamento con selinexor. È necessario somministrare liquidi con elettroliti per prevenire la disidratazione nei pazienti a rischio.

La nausea/il vomito possono essere gestiti con le interruzioni della dose, le modifiche della dose e/o l'inizio di un trattamento con altri medicinali antiemetici, quando clinicamente indicato. La diarrea può essere gestita con le sospensioni della dose, le modifiche della dose e/o la somministrazione di medicinali antidiarroici. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Calo ponderale e anoressia

Selinexor può causare calo ponderale e anoressia. Il peso corporeo, la nutrizione e il volume dei pazienti devono essere misurati al basale, durante il trattamento e quando clinicamente indicato. Il monitoraggio deve essere più frequente nei primi due mesi di trattamento. I pazienti che manifestano segni nuovi o in peggioramento di appetito ridotto e peso diminuito potrebbero avere necessità di modifiche della dose, stimolanti dell'appetito e consulenze nutrizionali. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Stato confusionale e capogiro

Selinexor può causare stato confusionale e capogiro. I pazienti devono essere istruiti a evitare le situazioni in cui il capogiro o lo stato confusionale potrebbero rappresentare un problema e a non assumere, senza un adeguato consiglio medico, altri medicinali che potrebbero causare capogiro o stato confusionale. Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari pesanti fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.7).

Iponatremia

Selinexor può causare iponatremia. I livelli di sodio dei pazienti devono essere misurati al basale, durante il trattamento e quando clinicamente indicato. Il monitoraggio deve essere più frequente nei primi due mesi di trattamento. Correggere i livelli di sodio in caso di iperglicemia concomitante (glucosio sierico > 150 mg/dL) e livelli sierici elevati di paraproteine. L'iponatremia deve essere trattata in base alle linee guida mediche (soluzione di cloruro di sodio endovenosa e/o compresse di sale), compreso un esame dell'alimentazione. I pazienti potrebbero avere necessità di interruzione e/o modifica della dose di selinexor. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla

Tabella 1 e alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Cataratta

Selinexor può causare nuova insorgenza o esacerbazione della cataratta (vedere paragrafo 4.8). Se clinicamente indicato, può essere eseguita una valutazione oftalmologica. La cataratta deve essere trattata in base alle linee guida mediche, incluso l'intervento chirurgico, se necessario.

Sindrome da lisi tumorale

È stata segnalata sindrome da lisi tumorale (*tumour lysis syndrome*, TLS) in pazienti in terapia con selinexor. I pazienti ad alto rischio di TLS devono essere monitorati attentamente. Trattare la TLS tempestivamente in conformità alle linee guida della struttura.

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare le gravidanze o di astenersi dai rapporti sessuali durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor.

Si deve raccomandare alle donne in età fertile e agli uomini potenzialmente fertili di usare misure contraccettive efficaci o di astenersi dall'attività sessuale per prevenire una gravidanza durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 20 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici dedicati d'interazione farmacologica.

L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 può determinare un'esposizione inferiore a selinexor.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selinexor quando co-somministrato con un potente inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg PO due volte al giorno per 7 giorni).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selinexor quando co-somministrato con una dose giornaliera di paracetamolo fino a 1000 mg.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare le gravidanze o di astenersi dai rapporti sessuali durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor. Per le donne in età fertile si raccomanda un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con selinexor.

Si deve raccomandare alle donne in età fertile e agli uomini potenzialmente fertili di usare misure contraccettive efficaci o di astenersi dall'attività sessuale per prevenire una gravidanza durante il trattamento con selinexor e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di selinexor.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di selinexor in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato che selinexor può causare danno fetale (vedere paragrafo 5.3). Selinexor non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia con selinexor, il farmaco deve essere sospeso

immediatamente e la paziente deve essere valutata per il rischio potenziale al feto.

Allattamento

Non è noto se selinexor o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con selinexor e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

In base ai risultati degli studi sugli animali, selinexor può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Selinexor può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Selinexor può causare stanchezza, stato confusionale e capogiro. I pazienti devono essere istruiti a evitare le situazioni in cui il capogiro o lo stato confusionale possono rappresentare un problema e a non assumere, senza un adeguato consiglio medico, altri medicinali che possono causare capogiro o stato confusionale. Si deve raccomandare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari se manifestano uno qualsiasi di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di selinexor in associazione a bortezomib e desametasone è stata valutata in 195 pazienti con mieloma multiplo. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 30\%$) sono state trombocitopenia (62%), nausea (50%), stanchezza (42%), anemia (37%), appetito ridotto (35%), diarrea (33%) e neuropatia periferica (33%).

Le reazioni avverse gravi più comunemente segnalate ($\geq 3\%$) sono state infezione polmonare (14,9%), cataratta (4,6%), sepsi (4,1%), diarrea (3,6%), vomito (3,6%) e anemia (3,1%).

La sicurezza di selinexor in associazione a desametasone è stata valutata in 214 pazienti con mieloma multiplo, inclusi 83 pazienti con malattia penta refrattaria. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 30\%$) sono state nausea (75%), trombocitopenia (75%), stanchezza (66%), anemia (60%), appetito ridotto (56%), peso diminuito (49%), diarrea (47%), vomito (43%), iponatremia (40%), neutropenia (36%) e leucopenia (30%).

Le reazioni indesiderate gravi più comunemente segnalate ($\geq 3\%$) sono state infezione polmonare (7,5%), sepsi (6,1%), trombocitopenia (4,7%), lesione traumatica renale acuta (3,7%) e anemia (3,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici su selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd) sono riassunte nella Tabella 3.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici su selinexor in associazione a desametasone (Sd) sono riassunte nella Tabella 4.

Tali reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le categorie di frequenza definite sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3: Reazioni avverse da farmaci (ADR) osservate in pazienti con mieloma multiplo trattati con selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Infezioni ed infestazioni	<p>Molto comune Infezione polmonare*, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, nasofaringite</p> <p>Comune Sepsi*, infezione delle vie respiratorie inferiori</p>	<p>Molto comune Infezione polmonare*</p> <p>Comune Sepsi*, infezione delle vie respiratorie inferiori, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia*</p> <p>Comune Leucopenia, linfopenia</p>	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia</p> <p>Comune Neutropenia*, linfopenia</p> <p>Non comune Leucopenia</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Molto comune Appetito ridotto</p> <p>Comune Iponatremia, disidratazione, ipokaliemia, ipocalcemia, ipofosfatemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia</p>	<p>Comune Iponatremia, disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia, ipocalcemia, ipofosfatemia</p>
Disturbi psichiatrici	<p>Molto comune Insonnia</p> <p>Comune Stato confusionale</p>	<p>Comune Stato confusionale, insonnia</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Molto comune Neuropatia periferica, capogiro, cefalea</p> <p>Comune Sincope, amnesia*, disturbo dell'equilibrio, disgeusia, ageusia</p>	<p>Comune Sincope, neuropatia periferica</p> <p>Non comune Cefalea, capogiro, amnesia*</p>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<p>Comune Vertigine</p>	Nessuna
Patologie dell'occhio	<p>Molto comune Cataratta, visione offuscata*</p>	<p>Molto comune Cataratta</p> <p>Comune Visione offuscata*</p>
Patologie cardiache	<p>Comune Tachicardia</p>	Nessuna
Patologie vascolari	<p>Comune Ipotensione</p>	<p>Comune Ipotensione</p>

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Tosse Comune Dispnea*, epistassi	Comune Epistassi Non comune Dispnea*, tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, diarrea, vomito, stipsi Comune Dolore addominale, dispepsia, bocca secca, flatulenza	Comune Nausea, diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Alopecia, sudorazioni notturne*, prurito	Non comune Sudorazioni notturne*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Ipercreatinemia	Comune Ipercreatinemia
Patologie renali e urinarie	Comune Lesione traumatica renale acuta	Comune Lesione traumatica renale acuta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, piresia, astenia Comune Deterioramento dello stato di salute fisica generale, malessere	Molto comune Stanchezza Comune Piresia, astenia, deterioramento dello stato di salute fisica generale
Esami diagnostici	Molto comune Peso diminuito Comune Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata	Comune Peso diminuito, aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune Caduta, contusione	Comune Caduta

* Raggruppamento di più di un termine preferito MedDRA compresi:

- Infezione polmonare: infezione polmonare, infezione ai polmoni, polmonite pneumococcica, polmonite influenzale, polmonite da virus parainfluenzale, polmonite batterica e polmonite micotica
- Sepsi: sepsi, shock settico, sepsi stafilococcica e urosepsi
- Neutropenia: neutropenia e neutropenia febbrile
- Amnesia: amnesia e compromissione della memoria
- Visione offuscata: visione offuscata, compromissione della visione e acuità visiva ridotta
- Dispnea: dispnea e dispnea da esercizio fisico
- Sudorazioni notturne: sudorazioni notturne e iperidrosi

Tabella 4. Reazioni avverse da farmaci (ADR) osservate in pazienti trattati con selinexor in associazione a desametasone (Sd)

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Infezioni ed infestazioni	<p>Molto comune Infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie superiori</p> <p>Comune Sepsi, batteriemia</p>	<p>Comune Infezione polmonare, sepsi, batteriemia</p> <p>Non comune Infezione delle vie respiratorie superiori</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Comune Neutropenia febbrile</p>	<p>Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia</p> <p>Comune Neutropenia febbrile</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Molto comune Iponatremia, disidratazione, appetito ridotto, iperglicemia, ipokaliemia</p> <p>Comune Ipocalcemia, ipofosfatemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia, iperamilasemia, iperuricemia, iperlipasemia</p> <p>Non comune Sindrome da lisi tumorale</p>	<p>Molto comune Iponatremia</p> <p>Comune Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia, iperglicemia, ipocalcemia, iperkaliemia, iperamilasemia, ipofosfatemia, iperuricemia, iperlipasemia</p> <p>Non comune Sindrome da lisi tumorale</p>
Disturbi psichiatrici	<p>Molto comune Stato confusionale, insonnia</p> <p>Comune Delirium, allucinazione</p>	<p>Comune Stato confusionale, insonnia</p> <p>Non comune Delirium, allucinazione</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Molto comune Capogiro, disgeusia, cefalea</p> <p>Comune Neuropatia periferica, sincope, ageusia, disturbo del gusto, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria</p> <p>Non comune Encefalopatia</p>	<p>Comune Sincope, disturbo cognitivo</p> <p>Non comune Neuropatia periferica, encefalopatia</p>
Patologie dell'occhio	<p>Molto comune Visione offuscata</p> <p>Comune Cataratta, compromissione della visione</p>	<p>Comune Cataratta</p> <p>Non comune Visione offuscata, compromissione della visione</p>

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito	Tutte le ADR/frequenza	ADR di grado 3-4/frequenza
Patologie cardiache	Comune Tachicardia	Nessuno
Patologie vascolari	Comune Ipotensione	Non comune Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Dispnea, epistassi, tosse	Comune Dispnea Non comune Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, stipsi Comune Dispepsia, bocca secca, fastidio addominale, flatulenza	Comune Nausea, diarrea, vomito, stipsi Non comune Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Alopecia, sudorazioni notturne, prurito	Nessuno
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Spasmi muscolari, ipercreatinemia	Non comune Spasmi muscolari, ipercreatinemia
Patologie renali e urinarie	Comune Lesione traumatica renale acuta	Comune Lesione traumatica renale acuta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, piressia, astenia Comune Deterioramento dello stato di salute fisica generale, malessere, alterazione dell'andatura, brividi	Molto comune Stanchezza Comune Astenia, deterioramento dello stato di salute fisica generale, dolore Non comune Piressia
Esami diagnostici	Molto comune Peso diminuito Comune Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune Alanina aminotransferasi aumentata Non comune Peso diminuito, aspartato aminotransferasi aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune Caduta	Comune Caduta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

L'infezione è stata la tossicità non ematologica più comune.

Nei pazienti trattati con SVd, sono state segnalate infezioni nel 70% dei pazienti e il 28% dei pazienti ha manifestato infezioni di grado 3 o 4. Sono state segnalate infezioni gravi nel 28% dei pazienti e si sono verificate infezioni fatali nel 4% dei pazienti trattati. L'infezione delle vie respiratorie superiori e l'infezione polmonare sono state le infezioni segnalate più comunemente, rispettivamente nel 21% e nel 15% dei pazienti. L'infezione ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 48% dei pazienti e una riduzione della dose nel 10% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, sono state segnalate infezioni nel 53% dei pazienti. Di questi casi, il 22% è stato di grado 3 o 4. L'infezione delle vie respiratorie superiori e l'infezione polmonare sono state le infezioni segnalate più comunemente (rispettivamente nel 15% e nel 13% dei pazienti); il 25% delle infezioni segnalate è stato grave e si sono verificate infezioni fatali nel 3% dei pazienti trattati. L'infezione ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 7% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 19% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Trombocitopenia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata trombocitopenia nel 62% dei pazienti e il 41% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3 o 4. La trombocitopenia è stata grave nel 2% dei pazienti. Del 41% di pazienti con trombocitopenia di grado 3 o 4, sono stati segnalati eventi di sanguinamento concomitanti di grado 3 o superiore (la concomitanza era definita come ± 5 giorni) nel 5% dei pazienti. Si è verificata emorragia letale nel 2% dei pazienti con trombocitopenia. La trombocitopenia ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 2% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 35% dei pazienti e una riduzione della dose nel 33% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata trombocitopenia nel 75% dei pazienti e il 65% di queste ADR è stato di grado 3 o 4. La trombocitopenia è stata grave nel 5% dei pazienti. Del 65% di pazienti con trombocitopenia di grado 3 o 4, sono stati segnalati eventi di sanguinamento concomitanti gravi/di grado 3 o superiore (la concomitanza era definita come ± 5 giorni) nel 5% dei pazienti. La trombocitopenia ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 3% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 22% dei pazienti e una riduzione della dose nel 32% dei pazienti.

La trombocitopenia può essere gestita con modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2), cura di supporto e trasfusioni di piastrine. I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di sanguinamento e devono essere valutati tempestivamente (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata neutropenia nel 16% dei pazienti e il 10% dei pazienti ha manifestato eventi di neutropenia di grado 3 o 4. La neutropenia è stata grave nell'1% dei pazienti. Nessuno dei pazienti ha subito un'interruzione definitiva della dose dovuta a neutropenia e la neutropenia ha determinato la sospensione del trattamento nel 9% dei pazienti e una riduzione della dose nel 5% dei pazienti.

Si è verificata neutropenia febbrile, segnalata come grave, in un paziente (< 1%) trattato con SVd, ed è stata di grado 4. La neutropenia febbrile ha determinato la sospensione del trattamento e una riduzione della dose; non si è verificata nessuna interruzione definitiva della dose a causa della neutropenia febbrile. Dei 19 pazienti con neutropenia di grado 3 o superiore, sono state segnalate infezioni concomitanti gravi di grado 3 o superiore (concomitanza definita come ± 5 giorni) in 3 pazienti (16%). Le infezioni concomitanti di grado 3 o superiore hanno incluso infezione delle vie respiratorie inferiori, bronchite e infezione auricolare (1 paziente ciascuna).

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata neutropenia nel 36% dei pazienti e il 25% di questi casi è stato di grado 3 o 4. La neutropenia è stata grave nell'1% dei pazienti. Nessuno dei pazienti ha subito un'interruzione definitiva della dose dovuta a neutropenia e la neutropenia ha determinato la sospensione del trattamento nel 2% dei pazienti e una riduzione della dose nel 6% dei pazienti.

Si è verificata neutropenia febbrile nel 3% dei pazienti trattati con Sd; tutti i casi sono stati di grado 3 o 4. È stata segnalata neutropenia febbrile grave nel 2% dei pazienti e ha determinato l'interruzione definitiva della dose, la sospensione del trattamento o una riduzione della dose in meno dell'1% dei pazienti (ciascuna). Dei 53 pazienti con neutropenia di grado 3 o superiore, sono state segnalate infezioni concomitanti gravi/di grado 3 o superiore (concomitanza definita come \pm 5 giorni) in 6 pazienti (11%). Le infezioni concomitanti di grado 3 o superiore segnalate più comunemente includevano l'infezione delle vie urinarie (3 pazienti) e la sepsi (2 pazienti).

Anemia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata anemia nel 37% dei pazienti e il 16% dei pazienti ha manifestato anemia di grado 3; nessun paziente ha manifestato anemia di grado 4 o 5. L'anemia è stata grave nel 3% dei pazienti. L'anemia ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 6% dei pazienti e una riduzione della dose nel 3% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata anemia nel 61% dei pazienti e il 44% di questi casi è stato di grado 3 o 4. L'anemia è stata grave nel 3% dei pazienti. L'anemia ha determinato l'interruzione definitiva della dose in < 1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 4% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

L'anemia può essere gestita con modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2) e trasfusioni di sangue e/o somministrazione di eritropoietina, in base alle linee guida mediche. Per le linee guida di modifica della dose, fare riferimento alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

Tossicità gastrointestinale

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata nausea nel 50% dei pazienti e l'8% dei pazienti ha manifestato nausea di grado 3 o 4. La nausea è stata grave nel 2% dei pazienti. Quando è stato somministrato un trattamento anti-nausea, la durata mediana della nausea è migliorata di 10 giorni. La nausea ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 3% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 7% dei pazienti e una riduzione della dose nel 7% dei pazienti.

Si è verificato vomito nel 21% dei pazienti trattati con SVd e il 4% dei pazienti ha manifestato vomito di grado 3. Nessun paziente ha manifestato vomito di grado 4. Il vomito è stato grave nel 4% dei pazienti. Il vomito ha determinato l'interruzione definitiva della dose nel 2% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 3% dei pazienti e una riduzione della dose nel 3% dei pazienti.

Si è verificata diarrea nel 33% dei pazienti trattati con SVd e il 7% dei pazienti ha manifestato diarrea di grado 3 o 4. La diarrea è stata grave nel 4% dei pazienti. La diarrea ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nell'8% dei pazienti e una riduzione della dose nel 2% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si sono verificati nausea/vomito nel 79% dei pazienti; il 10% di questi casi è stato di grado 3 o 4 ed è stato grave nel 3% dei pazienti. Quando è stato somministrato un trattamento anti-nausea, la durata mediana della nausea o del vomito è migliorata di 3 giorni. La nausea/il vomito hanno determinato l'interruzione definitiva della dose nel 5% dei pazienti, la sospensione del trattamento nell'8% dei pazienti e una riduzione della dose nel 5% dei pazienti.

Si è verificata diarrea nel 47% dei pazienti trattati con Sd, il 7% dei casi è stato di grado 3 o 4 e la diarrea è stata grave nel 2% dei pazienti. La diarrea ha determinato l'interruzione definitiva della dose nell'1% dei pazienti, la sospensione del trattamento nel 2% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Iponatremia

Nei pazienti trattati con SVd, si è verificata iponatremia nell'8% dei pazienti e il 5% dei pazienti ha manifestato iponatremia di grado 3 o 4. L'iponatremia è stata grave in < 1% dei pazienti. La maggior parte dei casi di iponatremia non è stata associata a sintomi. Non sono stati segnalati casi di crisi convulsive concomitanti. L'iponatremia non ha determinato interruzione definitiva della dose, mentre ha determinato la sospensione del trattamento in < 1% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con Sd, si è verificata iponatremia nel 40% dei pazienti e il 24% di questi casi è stato di grado 3 o 4. L'iponatremia è stata grave nel 3% dei pazienti. La maggior parte dei casi di iponatremia non è stata associata a sintomi. Non sono stati segnalati casi di crisi convulsive concomitanti. L'iponatremia non ha determinato interruzione definitiva della dose, mentre ha determinato la sospensione del trattamento nel 6% dei pazienti e una riduzione della dose nell'1% dei pazienti.

Cataratta

Nei pazienti trattati con SVd, l'incidenza di nuova insorgenza o peggioramento della cataratta con necessità di intervento clinico è stata segnalata nel 24% dei pazienti. Il tempo mediano alla nuova insorgenza di cataratta è stato di 233 giorni. Il tempo mediano al peggioramento della cataratta nei pazienti che presentavano cataratta all'inizio della terapia con selinexor è stato di 261 giorni (SVd). La cataratta non ha determinato interruzione definitiva del trattamento, mentre ha determinato la sospensione del trattamento nel 4% dei pazienti e una riduzione della dose nel 3% dei pazienti. La cataratta deve essere trattata in base alle linee guida mediche, incluso l'intervento chirurgico, se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

Sindrome da lisi tumorale

Si è verificata sindrome da lisi tumorale (TLS) in un (< 1%) paziente (trattato con Sd) ed è stata considerata di grado 3 e grave. I pazienti ad alto rischio di TLS devono essere monitorati attentamente. Trattare la TLS tempestivamente in conformità alle linee guida della struttura (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Tra i pazienti con mieloma multiplo trattati con SVd, il 56% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre il 17% era di età pari o superiore a 75 anni. Quando si confrontano i pazienti di età pari o superiore a 65 anni con i pazienti più giovani, quelli più anziani hanno avuto un'incidenza più elevata di sospensioni del trattamento a causa di una reazione avversa (28% rispetto al 13%) e un'incidenza più elevata di reazioni avverse gravi (57% rispetto al 51%).

Tra i pazienti con mieloma multiplo trattati con Sd, il 47% era di età pari o superiore a 65 anni, mentre l'11% era di età pari o superiore a 75 anni. Quando si confrontano i pazienti di età pari o superiore a 75 anni con i pazienti più giovani, quelli più anziani hanno avuto un'incidenza più elevata di sospensioni del trattamento a causa di una reazione avversa (52% rispetto al 25%), un'incidenza più elevata di reazioni avverse gravi (74% rispetto al 59%) e un'incidenza più elevata di reazioni avverse letali (22% rispetto all'8%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In generale, i sovradosaggi sono stati associati a effetti indesiderati simili a quelli segnalati per il dosaggio standard e generalmente sono stati reversibili entro 1 settimana.

Sintomi

I sintomi acuti potenziali comprendono nausea, vomito, diarrea, disidratazione e confusione. I segni potenziali comprendono bassi livelli di sodio, enzimi epatici elevati e conta ematica bassa. I pazienti devono essere monitorati attentamente e deve essere loro somministrata una cura di supporto appropriata. Ad oggi non sono stati segnalati decessi dovuti a sovradosaggio.

Gestione

In caso di sovradosaggio, monitorare il paziente per le reazioni avverse e somministrare immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX66

Meccanismo d'azione

Selinexor è un inibitore selettivo di esportazione nucleare (*covalent selective inhibitor of nuclear export*, SINE) covalente reversibile che blocca specificamente l'esportina 1 (*exportin 1*, XPO1). XPO1 è il principale mediatore dell'esportazione nucleare di molte proteine cargo, comprese le proteine di soppressione tumorale (*tumour suppressor proteins*, TSP), i regolatori di crescita e gli mRNA delle proteine di promozione della crescita (oncogene). L'inibizione di XPO1 da parte di selinexor determina un accumulo marcato di TSP nel nucleo, l'arresto del ciclo cellulare, le riduzioni di varie oncoproteine, quali c-Myc e ciclina D1, e l'apoptosi delle cellule tumorali. L'associazione di selinexor e desametasone e/o bortezomib ha dimostrato di avere effetti citotossici sinergici sul mieloma multiplo *in vitro* e ha aumentato l'attività anti-tumorale nei modelli di xenotrapianto murino di mieloma multiplo *in vivo*, inclusi quelli resistenti agli inibitori del proteasoma.

Elettrofisiologia del cuore

L'effetto di più dosi di selinexor fino a 175 mg due volte alla settimana sull'intervallo QTc è stato valutato in pazienti con neoplasie maligne ematologiche sottoposti a più linee di trattamento. Selinexor non ha determinato un effetto marcato (ovvero non superiore a 20 ms) sull'intervallo QTc al livello di dose terapeutico.

Efficacia e sicurezza clinica

Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd) per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo

L'efficacia e la sicurezza di selinexor in associazione a bortezomib e desametasone sono state valutate nello studio KCP-330-023 (BOSTON), uno studio di fase 3, internazionale, randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo, condotto in pazienti con mieloma multiplo che erano stati sottoposti ad almeno una terapia precedente. Lo studio BOSTON richiedeva che i pazienti presentassero mieloma misurabile in base ai criteri del Gruppo di lavoro internazionale sul mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG), con evidenza documentata di malattia progressiva durante o dopo il più recente regime di trattamento, e fossero stati precedentemente trattati con uno-tre regimi di trattamento per il mieloma multiplo. I pazienti precedentemente trattati con inibitori del proteasoma (in monoterapia o in un trattamento di associazione) dovevano aver presentato almeno una risposta parziale alla terapia e dovevano essere trascorsi almeno 6 mesi dall'ultima terapia a base di inibitori del proteasoma, senza anamnesi di interruzione di bortezomib a causa di tossicità di grado 3 o superiore. I pazienti dovevano presentare un punteggio di performance status secondo l'ECOG ≤ 2 , funzioni epatica, renale ed ematopoietica adeguate. I pazienti con amiloidosi sistemica da catene leggere, mieloma attivo del sistema nervoso centrale, neuropatia periferica di grado 2 o superiore, oppure neuropatia dolorosa di grado 2, leucemia plasmacellulare, polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale o sindrome da alterazioni cutanee (POEMS) sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio.

Lo studio ha confrontato il trattamento a base di selinexor 100 mg una volta alla settimana (somministrato per via orale nel giorno 1 di ogni settimana) in associazione a desametasone 20 mg due volte alla settimana (somministrato per via orale nei giorni 1 e 2 di ogni settimana) e bortezomib 1,3 mg/m² una volta alla settimana (somministrato per via sottocutanea nel giorno 1 delle settimane 1-4 con la settimana 5 di pausa) [braccio SVd] con il trattamento a base di bortezomib 1,3 mg/m² due volte alla settimana (somministrato per via sottocutanea nei giorni 1, 4, 8, 11) in associazione a desametasone 20 mg a basso dosaggio due volte alla settimana (somministrato per via orale nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) in un ciclo standard di 21 giorni per i primi 8 cicli, seguiti da bortezomib 1,3 mg/m² per via sottocutanea una volta alla settimana (somministrato per via sottocutanea nel giorno 1 delle settimane 1-4 con la settimana 5 di pausa) in associazione a desametasone 20 mg a basso dosaggio due volte alla settimana (somministrato per via orale nei giorni 1 e 2 di ogni settimana) nei cicli ≥ 9 [braccio Vd].

Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione di malattia, morte o tossicità inaccettabile. Alla conferma di malattia progressiva (*progressive disease*, PD), i pazienti del braccio di controllo (Vd) potevano passare alla terapia a base di selinexor sotto forma di SVd settimanale (regime BOSTON) o Sd settimanale (selinexor 100 mg una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana) e desametasone 20 mg a basso dosaggio due volte alla settimana (giorni 1 e 2 di ogni settimana).

Sono stati randomizzati complessivamente 402 pazienti: 195 nel braccio SVd e 207 nel braccio Vd.

Le caratteristiche dei pazienti e patologiche al basale sono descritte nella Tabella 5.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche e patologiche dei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario nello studio BOSTON (n = 402)

Caratteristica	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Mediana dalla diagnosi alla randomizzazione, anni (intervallo)	3,81 (0,4; 23,0)	3,59 (0,4; 22,0)
Tempo dalla fine dell'ultima terapia precedente, mediana (intervallo)	48 settimane (1; 1 088)	42 settimane (2; 405)
Numero di regimi di trattamento precedenti, media (intervallo)	1,7 (1; 3)	1,7 (1; 3)
Numero di terapie precedenti (%)		
1	51%	48%
2	33%	31%
3	16%	21%
Età, mediana (intervallo)	66 anni (40; 87)	67 anni (38; 90)
Pazienti di età < 65 anni, n (%)	86 (44)	75 (36)
Pazienti di età 65-74 anni, n (%)	75 (39)	85 (41)
Pazienti di età ≥ 75 anni, n (%)	34 (17)	47 (23)
Rapporto uomini: donne, n (%)	115 (59) : 80 (41)	115 (56) : 92 (44)
Tipo di terapia precedente, n (%)		
Trapianto di cellule staminali	76 (39)	63 (30)
Lenalidomide in qualsiasi associazione	77 (39)	77 (37)
Pomalidomide in qualsiasi associazione	11 (6)	7 (3)
Bortezomib in qualsiasi associazione	134 (69)	145 (70)
Carfilzomib in qualsiasi associazione	20 (10)	21 (10)
Qualsiasi inibitore del proteasoma in qualsiasi associazione	148 (76)	159 (77)
Daratumumab in qualsiasi associazione	11 (6)	6 (3)

Caratteristica	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sistema di stadiazione internazionale rivisto al basale, n (%)		
I	56 (29)	52 (25)
II	117 (60)	125 (60)
III	12 (6)	16 (8)
Non noto	10 (5)	14 (7)
Citogenetica ad alto rischio^a, n (%)	97 (50)	95 (46)
Performance status secondo l'ECOG: da 0 a 1, n (%)	175 (90)	191 (92)

^a Include uno qualsiasi tra (17p)/p53, t (14;16), t (4;14), 1q21.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) valutato da un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) sulla base dei criteri di risposta uniforme dell'IMWG per il mieloma multiplo.

In base a un'analisi ad interim pre-pianificata della PFS, in cui il limite per PFS è stato superato (follow-up mediano di 15,1 mesi), lo studio BOSTON ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nel braccio SVd rispetto al braccio Vd; hazard ratio (HR) = 0,70 (IC al 95%: 0,53; 0,93; p = 0,0075), una PFS mediana di 13,9 mesi (IC al 95%: 11,7-non raggiunta) e 9,5 mesi (IC al 95%: 8,1; 10,8) rispettivamente nei bracci SVd e Vd.

Si è verificato un miglioramento statisticamente significativo del tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR): 76,4% nel braccio SVd rispetto al 62,3% nel braccio Vd, p = 0,0012. Il tasso di risposta parziale ≥ molto buona (il tasso ≥ VGPR include risposta completa stringente [*stringent complete response*, sCR], risposta completa [*complete response*, CR] e VGPR) era del 44,6% nel braccio SVd rispetto al 32,4% nel braccio Vd.

Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,4 mesi nei pazienti trattati con SVd e di 1,6 mesi nei pazienti trattati con Vd. La durata mediana della risposta (*duration of response*, DOR) tra i pazienti con risposta è stato rispettivamente di 20,3 mesi e di 12,9 mesi nei bracci SVd e Vd.

Alla data dell'analisi ad interim pre-pianificata della PFS, si erano verificati 109 eventi di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS); si erano verificati rispettivamente 47 e 62 decessi nei bracci SVd e Vd (HR = 0,84 [IC al 95%: 0,57; 1,23]). L'OS mediana non è stata raggiunta per il braccio SVd ed è stata di 25 mesi per il braccio Vd.

A un'analisi descrittiva aggiornata, con un follow-up mediano di 22,1 mesi, i risultati erano coerenti con l'analisi primaria. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 6 e nella Figura 1.

Tabella 6: Risultati di efficacia valutati dal comitato di revisione indipendente nello studio BOSTON (follow-up mediano di 22,1 mesi)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^a		
Hazard ratio (IC al 95%)	0,71 (0,54; 0,93)	
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	13,2 (11,7; 23,4)	9,5 (8,1; 10,8)
Tasso di risposta globale (ORR)^b, n (%)	150 (76,9)	131 (63,3)
IC al 95%	(70,4; 82,6)	(56,3; 69,9)
sCR	19 (10)	13 (6)
CR	14 (7)	9 (4)
VGPR	54 (28)	45 (22)
PR	63 (32)	64 (31)
Tempo alla risposta, mesi (IC al 95%)^c	1,4 (1,4; 1,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Durata mediana della risposta, mesi (IC al 95%)^c	17,3 (12,6; 26,3)	12,9 (9,3; 15,8)

	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)
Sopravvivenza globale (OS, follow-up mediano di 28,7 mesi)^a		
Numero di eventi, n (%)	68 (35)	80 (39)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	36,7 (30,2; non raggiunta)	32,8 (27,8; non raggiunta)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,88 (0,63; 1,22)	

SVd = selinexor-bortezomib-desametasone, Vd = bortezomib-desametasone, sCR = risposta completa stringente, CR = risposta completa, VGPR = risposta parziale molto buona, PR = risposta parziale

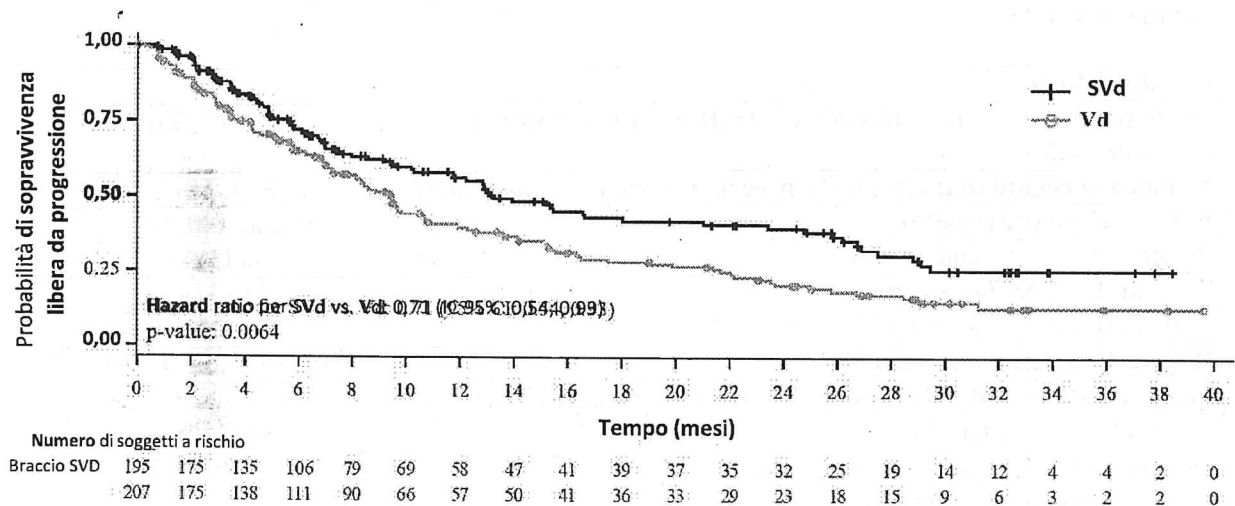
* I risultati di efficacia riportati corrispondono a un'analisi descrittiva basata sul cut-off dei dati del 15 febbraio 2021

^a L'hazard ratio è basato su modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificati e il valore p è basato su test dei ranghi logaritmici stratificati.

^b Include sCR + CR + VGPR + PR, valore p basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Include i pazienti con risposta che hanno raggiunto una PR o una risposta migliore

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio BOSTON (follow-up mediano di 22,1 mesi)



La neuropatia periferica di grado ≥ 2 , un endpoint secondario pre-specificato, è stata inferiore nel braccio SVd (21%) rispetto al braccio Vd (34%); odds ratio 0,50 [IC al 95%: 0,32; 0,79, p = 0,0013], a causa della dose più bassa di bortezomib nel braccio SVd.

Selinexor in associazione a desametasone (Sd) per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario

Studio KPC-330-012 (STORM), uno studio di fase 2, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in cui sono stati arruolati pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario (*relapsed and/or refractory multiple myeloma*, RRMM). La parte 2 dello studio STORM richiedeva che i pazienti presentassero una malattia valutabile in base ai criteri dell'IMWG, fossero stati precedentemente trattati con tre o più regimi di trattamento antimieloma (tra cui un agente alchilante, glucocorticoidi, bortezomib, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide e un anticorpo monoclonale anti-CD38), il cui mieloma doveva essere documentato come refrattario ai glucocorticoidi, a un inibitore del proteasoma, a un agente immunomodulatore, a un anticorpo monoclonale anti-CD38 e durante l'ultima linea di trattamento. I pazienti dovevano presentare un punteggio di *performance status* secondo l'ECOG ≤ 2 , come pure le funzioni epatica, renale ed ematopoietica adeguate. Amiloidosi sistemica da catene leggere, mieloma attivo del sistema nervoso centrale, neuropatia periferica di grado 3 o superiore, oppure neuropatia dolorosa di grado 2 o superiore erano criteri di esclusione.

I pazienti sono stati trattati con 80 mg di selinexor in associazione a 20 mg di desametasone nei giorni 1 e 3 di ogni settimana. Il trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia, morte o tossicità inaccettabile.

Tra i pazienti arruolati nella parte 2 dello studio STORM (n=123), ottantatré (83) pazienti avevano RRMM refrattario a due inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib), a due immunomodulatori (lenalidomide, pomalidomide) e a un anticorpo monoclonale anti-CD38 (daratumumab). La durata mediana del trattamento con selinexor in questi 83 pazienti è stata di 9 settimane (intervallo da 1 a 61 settimane). La dose mediana totale di selinexor assunta è stata di 880 mg (intervallo da 160 a 6.220 mg), con una dose mediana di 105 mg (intervallo da 22 a 180 mg) assunta ogni settimana.

I dati presentati di seguito sono relativi agli 83 pazienti la cui malattia era refrattaria a bortezomib (B), carfilzomib (C), lenalidomide (L), pomalidomide (P) e daratumumab (D) (penta refrattaria).

La Tabella 7 mostra le caratteristiche patologiche e dei trattamenti precedenti dei pazienti.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche e patologiche dei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario trattati con 80 mg di selinexor e 20 mg di desametasone due volte alla settimana (n = 83)

Caratteristiche	
Mediana dalla diagnosi all'inizio del trattamento dello studio, anni (intervallo)	7 anni (1, 23)
Numero di regimi di trattamento precedenti, mediano (intervallo)	8 (4, 18)
Età, mediana (intervallo)	65 anni (40; 86)
Pazienti di età < 65 anni, n (%)	40 (48)
Pazienti di età 65-74 anni, n (%)	31 (37)
Pazienti di età ≥ 75 anni, n (%)	12 (15)
Rapporto uomini: donne, n (%)	51 U (61): 32 D (39)
Stato refrattario ad associazioni di trattamento specifiche, n (%)	
Penta refrattario (BCLPD)	83 (100)
Daratumumab in qualsiasi associazione	57 (69)
Daratumumab in monoterapia	26 (31)
Trapianto di cellule staminali precedente¹, n (%)	67 (81)
≥ 2 trapianti	23 (28)
Terapia CAR-T precedente, n (%)	2 (2,4)
Sistema di stadiazione integrato rivisto al basale, n (%)	
I	10 (12)
II	56 (68)
III	17 (21)
Citogenetica ad alto rischio, n (%) (include una qualsiasi tra del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14) o 1q21)	47 (57)
Performance status secondo l'ECOG: da 0 a 1, n (%)	74 (89)

¹ Un paziente è stato sottoposto a un trapianto allogenico di cellule staminali.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta globale (ORR) valutato da un comitato di revisione indipendente sulla base dei criteri di risposta uniforme dell'IMWG per il mieloma multiplo. Le risposte sono state valutate mensilmente e in base alle linee guida dell'IMWG. La Tabella 8 presenta un quadro generale dei risultati di efficacia.

Tabella 8. Risultati di efficacia: valutati dal comitato di revisione indipendente (STORM, pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario trattati con 80 mg di selinexor e 20 mg di desametasone due volte alla settimana)

Endpoint di efficacia	NEXPOVIO 80 mg + desametasone 20 mg n = 83
Tasso di risposta globale (ORR), n (%) (include sCR + VGPR + PR) ¹	21 (25,3)
Intervallo di confidenza al 95%	16,4; 36
sCR, MRD negativa, n (%)	1 (1,2)
CR, n (%)	0 (0)
VGPR, n (%)	4 (4,8)
PR, n (%)	16 (19,3)
Risposta minima (MR), n (%)	10 (12,0)
Malattia stabile (SD), n (%)	32 (38,6)
Malattia progressiva (PD)/non valutabile (NE), n (%)	20 (24,1)
Tempo mediano alla prima risposta (settimane) (intervallo da 1 a 10 settimane)	3,9
Durata mediana della risposta (DOR); mesi (intervallo di confidenza al 95%)	3,8 (2,3; 10,8)

¹sCR = risposta completa stringente, CR = risposta completa, VGPR = risposta parziale molto buona, PR = risposta parziale

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con selinexor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'RRMM (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Successivamente alla somministrazione orale di selinexor, la concentrazione plasmatica di picco, C_{max} , è raggiunta entro 4 ore. La somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto lipidico (800-1.000 calorie con circa il 50% di contenuto calorico totale del pasto costituito da lipidi) non ha determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di selinexor.

Distribuzione

Selinexor è legato per il 95,0% alle proteine plasmatiche umane. In un'analisi di farmacocinetica (*pharmacokinetic*, PK) di popolazione, il volume di distribuzione (Vd/F) apparente di selinexor era di 133 L nei pazienti oncologici.

Biotrasformazione

Selinexor è metabolizzato dal CYP3A4, da molteplici UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) e dalle glutatione S-transferasi (GST).

Eliminazione

Successivamente a una singola dose di 80 mg di selinexor, l'emivita media ($t_{1/2}$) è compresa tra 6 e 8 ore. In un'analisi di PK di popolazione, la clearance totale (CL/F) apparente di selinexor era di 18,6 L/h nei pazienti oncologici.

Popolazioni specifiche

Età, sesso ed etnia

Età (da 18 a 94 anni di età), sesso o etnia non hanno determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di selinexor.

Nella serie di dati di PK di popolazione, l'età e l'etnia non sono state identificate come covariate significative; il sesso è stato identificato come una covariata significativa.

Compromissione renale

Il grado di compromissione renale è stato determinato mediante la clearance della creatinina stimata con l'equazione di Cockcroft-Gault. I risultati delle analisi PK di popolazione dei pazienti con funzionalità renale normale (n = 283, CLcr: ≥ 90 mL/min), disfunzione renale lieve (n = 309, CLcr: da 60 a 89 mL/min), disfunzione renale moderata (n = 185, CLcr: da 30 a 59 mL/min) o disfunzione renale severa (n = 13, CLcr: da 15 a 29 mL/min) hanno indicato che la clearance della creatinina non determinava alcun effetto sulla PK di NEXPOVIO. Pertanto, non ci si attende che la compromissione renale lieve, moderata o severa alteri la PK di selinexor e non sono necessari aggiustamenti della dose di selinexor nei pazienti con disfunzione renale.

Compromissione epatica

L'analisi di PK di popolazione ha indicato che la compromissione epatica lieve (bilirubina $> 1-1,5$ x LSN o AST $> LSN$, ma bilirubina $\leq LSN$, n = 119) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla PK di selinexor. Un risultato simile è stato osservato in un piccolo numero di pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina $> 1,5-3$ x ULN; qualsiasi AST, n = 10) e severa (bilirubina > 3 x ULN; qualsiasi AST, n = 3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

I risultati dello studio a dosi ripetute della durata di 13 settimane sui ratti sono stati la riduzione del guadagno ponderale corporeo e del consumo di cibo, l'ipoplasia ematopoietica/linfoide e gli effetti sugli organi riproduttivi maschili/femminili. Nello studio della durata di 13 settimane sulle scimmie, gli effetti correlati al trattamento che sono stati osservati hanno compreso calo ponderale corporeo, effetti gastrointestinali e deplezione linfoide/ematologica. È stato notato che le tossicità gastrointestinali, tra cui l'anoressia, la riduzione del guadagno ponderale e un ridotto consumo di cibo sono mediati dal sistema nervoso centrale (SNC). Non è stato possibile stabilire alcun margine di sicurezza per queste tossicità.

Genotossicità

Selinexor non è risultato mutageno in un test di mutazione batterica inversa. Selinexor non è risultato clastogeno né nel test citogenetico *in vitro* su linfociti umani né nel test del micronucleo *in vivo* sui ratti.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con selinexor.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali con selinexor. Negli studi di tossicità orale a dosi ripetute, selinexor è stato somministrato per un massimo di 13 settimane a ratti e scimmie. Nei ratti è stata osservata una riduzione di sperma, spermatidi e cellule germinali negli epididimi e nei testicoli, nei ratti è stata inoltre osservata una riduzione dei follicoli ovarici e nelle scimmie è stata osservata una singola necrosi cellulare dei testicoli. Questi risultati sono stati osservati a esposizioni sistemiche, rispettivamente di circa 0,11, 0,28 e 0,53 volte l'esposizione (AUC_{ultima}) nella specie umana alla dose raccomandata per l'uomo di 80 mg. Sono stati osservati effetti sullo sviluppo con l'esposizione giornaliera in femmine di ratto gravide a esposizioni sistemiche inferiori all'esposizione (AUC_{ultima}) nell'uomo alla dose umana raccomandata di 80 mg.

Altre tossicità

Un test di sensibilizzazione condotto sulle cavie ha mostrato che selinexor al 25% ha indotto una risposta di ipersensibilità lieve di grado II da contatto cutaneo a 24 e a 48 ore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (pH-101) (E460i)
Croscarmellosio sodico (E468)
Povidone K30 (E1201)
Biossido di silicio colloidale (E551)
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (pH-102) (E460i)
Sodio laurilsolfato (E514i)

Rivestimento della compressa

Talco (E553b)
Poli(vinil alcol) parzialmente idrolizzato (E1203)
Gliceril monostearato (E471)
Polisorbato 80 (E433)
Titanio biossido (E171)
Macrogol (E1521)
Lacca di alluminio di colore indaco carminio (E132)
Lacca di alluminio FCF di colore azzurro brillante (E133)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC-alluminio contenenti 2, 3, 4, 5 o 8 compresse rivestite con film. Una scatola contiene quattro astucci a prova di bambino, ciascuno con un blister. Le scatole contengono in totale 8, 12, 16, 20 o 32 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1537/005
EU/1/21/1537/001
EU/1/21/1537/002
EU/1/21/1537/003
EU/1/21/1537/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021
Data del rinnovo più recente: 13 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

SCHEDA RICHIESTA Commercializzazione Cnn 1,05€		Allegato 2		SVd NEXPOVIO (selinexor) Mieloma Multiplo		
DA COMPILARE E INVIARE A:		customerservice@menarinistemline.com		Numero di ordine: Indirizzo di consegna Ente di destinazione:		
NEXPOVIO (selinexor) in associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente.						
Si ricorda che è ammesso a questa Offerta solamente il trattamento con NEXPOVIO (selinexor), in associazione a bortezomib e desametasone, in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario che si siano dimostrati refrattari a lenalidomide e che siano stati sottoposti da 1 a 3 precedenti linee di terapia.						
Si ricorda di consultare il riassunto delle caratteristiche del medicinale prima dell'avvio e durante il trattamento						
Dati demografici anonimi					INDICARE DATA N.	
Codice interno anonimo paziente (se esistente):		Data di nascita	/...		
Scheda richiesta farmaco selinexor					INDICARE RISPOSTA	
Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'offerta Cnn 1€						
Quante linee di terapia precedenti ha già ricevuto?		1		<input type="checkbox"/>		
		2		<input type="checkbox"/>		
		3		<input type="checkbox"/>		
		Altrimenti blocca richiesta				
Refrattarietà alla lenalidomide?		Sì		<input type="checkbox"/>		
		Altrimenti blocca richiesta				
Caratteristiche richiesta farmaco						
Prima richiesta per il paziente o successiva?		Prima		<input type="checkbox"/>		
		Successiva		<input type="checkbox"/>		
Posologia NEXPOVIO (selinexor) in associazione a bortezomib e desametasone		100 mg una volta alla settimana		Dose raccomandata		<input type="checkbox"/>
		80 mg una volta alla settimana		Posologia selezionabile a partire dalla seconda richiesta - Prima riduzione		<input type="checkbox"/>
		60 mg una volta alla settimana		Posologia selezionabile a partire dalla seconda richiesta - Seconda riduzione		<input type="checkbox"/>
		40 mg una volta alla settimana		Posologia selezionabile a partire dalla seconda richiesta - Terza riduzione		<input type="checkbox"/>

ALLEGATO 3**Oggetto: Dichiarazione di cui alla Legge 13 Agosto 2010 n. 136.**

Il sottoscritto Nicola Bencini, nato a Monza, il 29/11/1977 (C.F. BNCNCL77S29F704H) e residente in MONZA via GIOVANNI AMENDOLA, 12 nella sua qualità di Presidente CdA e Legale Rappresentante della Società **Menarini Stemline Italia s.r.l.** con sede legale a Firenze (FI), in Via Sette Santi n. 1- NUMERO VERDE Call Center (telefonico) 800 904 561 NUMERO VERDE Call Center (fax) 800 904 562 e-mail garestemline@stemline.com p.e.c. garestemline@legalmail.it - Capitale Sociale Euro 10.000,00=, Codice Fiscale n. 07221350486 e Partita IVA n. 07221350486, Iscritta nel Registro delle Imprese di Firenze al n. 07221350486 il 24/10/2022 (Numero REA: FI 688267).

DICHIARA

che, come stabilito dall'articolo 3 della Legge 13 Agosto 2010 n. 136 "*Piano straordinario contro le mafie nonché delega al Governo in materia di normativa antimafia*", e s.m.i., i conti correnti bancari *-unitamente all'indicazione delle generalità delle persone delegate ad operarvi-* sotto riportati, che la scrivente ha dedicato, anche non in via esclusiva, alle commesse pubbliche sono i seguenti:

RUOLO	COGNOME	NOME	NATO A	IL	CODICE FISCALE
CONSIGLIERE	BENCINI	NICOLA	MONZA(MI)	29/11/1977	BNCNCL77S29F704H
CONSIGLIERE	MASSELLI	GIANNI	FIRENZE	12/12/1965	MSSGNN65T12D612V
DELEGATO	NESTI	ALESSANDRO	FIRENZE	14/11/1959	NSTLSN59S14D612A
DELEGATO	RICCI ARMANI	GIOVANNI	FIRENZE	12/08/1967	RCCGNN67M12D612U
DELEGATO	DONATI	SIMONE	FIRENZE	26/09/1969	DNTSMN69P26D612V
DELEGATO	SANI	SAURO	FIRENZE	20/05/1970	SNASRA70E20D612B
DELEGATO	TORTORA	GIANLUCA	PISA	04/01/1975	TRTGLC75A04G702N
DELEGATO	GALEAZZI	MASSIMO ANTONIO	ROMA	21/08/1972	GLZMSM72M21H501O
DELEGATO	VANNUCCI	LORENZO	ROMA	12/02/1968	VNNLNZ68B12H501S
Banca Nazionale del Lavoro				IT87W0100502800000000015285	

I dati sopra detti verranno trattati, anche con mezzi informatici, esclusivamente per il procedimento per il quale la dichiarazione viene resa.

Firenze, 28/06/2024

Menarini Stemline Italia S.r.l.
Presidente CdA e Legale Rappresentante
NICOLA BENCINI

MENARINI STEMLINE ITALIA S.R.L. - SEDE LEGALE: VIA DEI SETTE SANTI 1 - 50131 FIRENZE - TEL. +39 055 56801 - PEC: menarinistemlineitalia@legalmail.it

SOCIETA' CON UNICO AZIONISTA, CAPITALE SOCIALE € 10.000 I.V. - C. F. / P. IVA E REG. IMPRESE 07221350486 - R.E.A FIRENZE 688267

SOCIETA' SOGGETTA ALL'ATTIVITA' DI DIREZIONE E COORDINAMENTO DI A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L. - VIA SETTE SANTI 3 - 50131 FIRENZE - P. IVA 00395270481

Re:fabbisogno farmaco CNN

Da oncoematologia@ospedale.caserta.it <oncoematologia@ospedale.caserta.it>
A farmacia@ospedale.caserta.it <farmacia@ospedale.caserta.it>
Cc rosario.bianco@aorncaserta.it <rosario.bianco@aorncaserta.it>, [ferdinando.frigeri](mailto:ferdinando.frigeri@ospedale.caserta.it) <ferdinando.frigeri@ospedale.caserta.it>
Data lunedì 22 luglio 2024 - 11:28

Buongiorno,
si richiede SELINEXOR/NEXPOVIO cpr. 20 mg, 1 blister da 5 cpr. (dose totale 100 mg.)
per 4 blister ogni confezione (dose totale 400 mg. per confezione) per 5 mesi:

- 5 confezioni (cioè 1 confezione al mese)

Cordiali saluti.

Da farmacia@ospedale.caserta.it
A oncoematologia@ospedale.caserta.it
Cc
Data Fri, 12 Jul 2024 08:12:54 +0200
Oggetto fabbisogno farmaco CNN

Buongiorno, si chiede di indicare il fabbisogno presunto fino al 31/12/2024 del farmaco NEXPOVIO per poter procedere con la richiesta di acquisto.
Si precisa che l'acquisto del farmaco, attualmente in fascia di rimborsabilità C(nn), è stato autorizzato per un numero massimo di 1 paziente.
Si resta in attesa di VS gentile riscontro.
Cordiali saluti



Dipartimento Oncologico
U.O.C. Farmacia

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

Caserta, lì 23/07/24

Direttore

Dott.ssa Anna Dello Stritto
Tel: 0823 232603

UOS: Farmacoeconomia e UMaCa

Dott.ssa Teresa Marzano
Tel: 0823 232731

Dott.ssa Ersilia Lupoli
Tel: 0823 232364

**IPAS: Dispositivi Medici ad Alta
Specializzazione**

Dott.ssa Gabriella Caiola
Tel: 0823 232541

Dirigenti Farmacisti

Settore A.F.E. Dott.ssa Evelina Murtas
Tel: 0823232611

Settore Farmaci Dott.ssa Maria Dezia
Bisceglia Tel: 0823232426

Settore Dispositivi Medici Dott.ssa
Giovanna Capone Tel: 0823232298

Al Direttore U. O. C.
Provveditorato ed Economato

**OGGETTO: Acquisto Farmaci non presenti su piattaforma So.Re.Sa.
(NEXPOVIO)**

Con riferimento alla richiesta del Direttore del Dipartimento Oncologico, centro prescrittore di questa A.O.R.N. riconosciuto ed autorizzato dalla regione Campania, visto il parere favorevole della Regione del gruppo di lavoro farmaci CNN prot. N°336833 del 08/07/24, che si allega, si chiede di predisporre gli atti amministrativi per consentire a questa U.O.C. l'acquisto del farmaco esclusivo NEXPOVIO (Selinexor) 20mg in regime di **Cnn**, non presente su piattaforma So.Re.Sa.

Si allega l'offerta della ditta trasmessa dalla Direzione Sanitaria
Si precisa che il fabbisogno è quello presunto fino al 31/12/2024.
Cordiali saluti.

Descrizione	Fabbisogno al 31/12/2024	Ditta
NEXPOVIO 20mg cpr (AIC 049430059)	5 conf (25cpr)	Menarini Stemline Italia S.r.l.

Dott.ssa Evelina Murtas
Responsabile AFE

Direttore U.O.C. di Farmacia
Il sostituto
Dott.ssa Maria Dezia Bisceglia

Giunta Regionale della Campania

Direzione Generale per la Tutela della Sanità e del Il

Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

UOD 06 Politica del farmaco e dispositivi

Alla Direzione Generale e Sanitaria
AORN Sant'Anna e San Sebastiano

e, per il Loro tramite

Al Direttore Farmacia Ospedaliera
AORN Sant'Anna e San Sebastiano

e, pc.: Menarini Stemline Italia S.r.l.

menarinistemlineitalia@legalmail.it

LORO SEDI

Oggetto: parere del Gruppo di Lavoro farmaci C(n) - NEXPOVIO

A riscontro della Vostra richiesta Prot. 280383 del 06/06/2024 e successiva integrazione Prot. 334914 del 05/07/2024 inoltrate a questi uffici a seguito della circolare Prot. 2019. 0430257 del 08/07/2019, relativa alla possibilità di utilizzo per le seguenti indicazioni terapeutiche "in associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente e 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" del farmaco NEXPOVIO (Selinexor) 20 mg - compressa rivestita con film, confezione A.I.C. n. 049430059 attualmente in fascia di rimborsabilità C(n), il Gruppo di Lavoro si è espresso come di seguito:

- *si esprime parere favorevole all'utilizzo del farmaco NEXPOVIO alle condizioni economiche proposte dall'azienda, per un numero massimo di 1 paziente.*

Si chiede alle SS.LL. in indirizzo di riscontrare con cadenza trimestrale tutti i trattamenti C(n) richiesti, stratificati per farmaco, indicando quanti di questi siano in corso e quanti terminati (data inizio e fine trattamento).

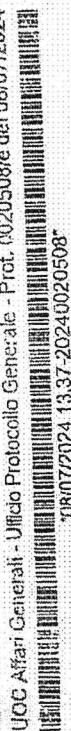
Tanto si chiede al fine di garantire il monitoraggio dell'appropriatezza e la tutela dei pazienti avviati a tali trattamenti.

A cura del GDL Farmaci C(n):
Francesco Rossi, Ettore Novellino, Mariano Fusco, Adriano Cristinziano, Piera Maiolino, Giuseppe Cirino

Il Dirigente UOD 06

Dott. U. Trama

Documento
firmato da:
UGO TRAMA
08.07.2024
09:07:35 UTC





REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE

relativa alla DETERMINA DIRIGENZIALE con oggetto:

ACQUISTO DEL FARMACO NEXPOVIO (SELINEXOR) 20 MG PER LA UOC ONCOEMATOLOGIA – DITTA
MENARINI STEMLINE ITALIA SRL. – CIG N. B2ADB0D90

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE 1 (per le proposte che determinano un costo per l'AORN)

Il costo derivante dal presente atto : €5,78

- è di competenza dell'esercizio 2024 , imputabile al conto economico 5010101010 - Prod.farmac.con AIC,eccez.vaccini-emoderivati da scomputare dal preventivo di spesa che presenta la necessaria disponibilità
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento

Caserta li, 02/08/2024

il Direttore
UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA
Carmela Zito