

Medicinrådets vurdering af selinexor, bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst én tidligere behandling

*Patienter, som er refraktære overfor
lenalidomid og ikke kan behandles med anti-
CD38-antistof*

Vurdering



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. oktober 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. oktober 2025

Dokumentnummer 228969

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Selinexor (Nexpovio)

Indikation Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, som har fået mindst én tidligere behandling.

Ansøgningen er afgrænset til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid, og som ikke kan behandles med anti-CD38-antistof.

Lægemiddelfirma Stemline Therapeutics

ATC-kode L01XX66

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 15. april 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 24. juli 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. sep. 2025

Rådets anbefaling 29. oktober 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 38 uger (190 arbejdsdage)

Der var to clock-stop i sagen, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.

- fra den 21. november til den 14. januar 2025
- fra den 28. marts til den 18. august 2025

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft



©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 31. oktober 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SelBorDex) til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst én tidligere behandling. Vurderingen er afgrænset til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid og ikke kan behandles med anti-CD38-antistof.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Stemline Therapeutics.

Knoglemarvskræft (myelomatose)

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Knoglemarvskræft er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i mange år.

Medicinrådet vurderer, at selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SelBorDex) vil være et relevant behandlingsalternativ i 2. eller 3. linje.

Selinexor

Selinexor (Nexpvio) er en reversibel kovalent inhibitor, der specifikt blokerer proteinet eksportin 1 (XPO1), og dermed øges aktiviteten af tumorsupprimerende proteiner, hvilket resulterer i mindsket celledeling og øget celledød. Selinexor er en tabletbehandling, 100 mg én gang om ugen (dog højst 70 mg/m²) indtil progression eller uacceptable bivirkninger.

Nuværende behandling i Danmark

Jf. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. knoglemarvskræft er nuværende standardbehandling til patientpopulationen carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex) eller pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex).

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering er baseret på netværksmetaanalyser med indirekte sammenligninger mellem behandlingerne med BorDex som fælles komparator. Der indgår i alt 3 randomiserede studier.

Den mediane overlevelse (OS) med SelBorDex var 27 mdr. OS var ikke statistisk signifikant forskellig fra hverken CarDex (0,62 [95% CI 0,31; 1,22]) eller PomBorDex (HR 0,60 [95% CI 0,31; 1,13]).



Den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) med SelBorDex var 10 mdr. PFS var ikke statistisk signifikant forskellig fra hverken CarDex (HR 0,65 [95% CI 0,35; 1,21]) eller PomBorDex (HR 0,80 [0,45; 1,43]).

Vedr. effekt på helbredsrelateret livskvalitet har virksamheden ikke data til en sammenligning mellem SelBorDex og standardbehandlingerne CarDex og PomBorDex. Studiedata viser, at der ikke er forskel mellem SelBorDex og BorDex.

Der er usikkerhed om resultaterne grundet forskelle i studiepopulationerne, dosering af bortezomib samt forskelle som skyldes, at studierne er gennemført i forskellige tidsperioder.

Medicinrådet vurderer overordnet, at effekt og sikkerhed af SelBorDex, CarDex og PomBorDex er på samme niveau, selv om der er forskel på bivirkningsprofilerne.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse baseret på en tre-stadie partitioned survival model. Modellen anvendes til at estimere inkrementelle omkostninger ved brug af SelBorDex til behandling af voksne personer med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er refraktære overfor lenalidomid og ikke kan behandles med en CD38-hæmmer.

I analysen vurderes SelBorDex at være ligeværdig ift. effekt og sikkerhed sammenlignet med CarDex og PomBorDex. Kaplan-Meier kurver fra BOSTON-studiet for lenalidomid-refraktære patienter på SelBorDex anvendes til at modellere effekten på OS, PFS og ToT for alle tre lægemiddelkombinationer. Omkostningerne beregnes med udgangspunkt i ophold i modellens tre stadier; progressionfri, progredieret og død. Helbredsrelateret livskvalitet er ikke relevant i sammenligningen.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer, så analysen bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Bl.a. ekskluderes laborietests tillagt oveni DRG-takst vedr. ambulant kontrol, omkostninger til håndtering af lymfopeni og lenalidomid-holdige regimer i den efterfølgende behandling, samt pomalidomid-holdige regimer til patienter der tidligere er behandlet med pomalidomid.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger sammenlignet med CarDex er [redacted] og [redacted] i sammenligningen med PomBorDex. Opgøres resultatet med brug af AIP er de inkrementelle omkostninger henholdsvis -223.735 DKK og 307.478 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A og B.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder. De tre væsentligste usikkerheder relaterer sig til:

- 1) Valg af forløb til fremskrivning af OS, idet Medicinrådet ikke kan udelukke sandsynligheden for, at en større andel (15-20 %) vil være i live efter 10 år.
- 2) Ekskludering af lægemiddelspild, idet lægemiddelspild forsøges undgået, men i praksis vil være præget af, hvordan behandlingen af de enkelte patienter er planlagt i klinikken, og derfor godt kan forekomme.



- 3) Tid i efterfølgende behandling, idet denne kan variere afhængigt af patientens helbredstilstand, og samtidigt er antaget til 9 måneders varighed, til trods for en modelleret overlevelse på 19,5 måneder ved progredieret sygdom.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal [DKK], sammenligning af SelBorDex og CarDex

	SelBorDex	CarDex	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger	Beregnet med AIP: -223.735 DKK Beregnet med SAIP: ■		

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal [DKK], sammenligning af SelBorDex og PomBorDex

	SelBorDex	PomBorDex	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger	Beregnet med AIP: 307.478 DKK Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at 42 patienter vil være kandidater til behandling med SelBorDex, og at op mod 27 patienter vil være i behandling ved år 5. Medicinrådet estimerer at anvendelse af SelBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel C. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 9,5 mio. DKK i år 5.

Tabel C. Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse, udiskonterede tal [DKK]

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Knoglemarvskræft (myelomatose)	10
1.3	Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	BOSTON.....	16
2.2.2	ENDEAVOR	17
2.2.3	OPTIMISM.....	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	22
2.3.3	Komparatorer.....	22
2.3.3.1	Carfilzomib i kombination med dexamethason.....	22
2.3.3.2	Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason	23
2.3.4	Effektmål	23
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater (OS og PFS).....	24
2.4.3	Samlet overlevelse – effektestimater fra de kliniske studier.....	25
2.4.4	PFS – effektestimater fra de kliniske studier	29
2.4.5	Livskvalitet	31
2.4.5.1	EORC QLQ-C30	32
2.4.5.2	EQ-5D-5L.....	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	36
3.1	Analyseperspektiv	36
3.2	Model	36
3.3	Omkostninger	39
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	39
3.3.2	Administrationsomkostninger	41
3.3.3	Monitoreringsomkostninger	41
3.3.4	Bivirkningsomkostninger	42
3.3.5	Efterfølgende behandlinger	44
3.3.6	Patientomkostninger	46



3.4	Opsummering af ændringer fra virksomhedens analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.5	Resultater.....	47
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, SelBorDex og CarDex.	47
3.5.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, SelBorDex og PomBorDex.....	48
3.5.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	48
4.	Budgetkonsekvenser	51
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	51
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	52
5.	Referencer	53
6.	Sammensætning af fagudvalg	55
7.	Versionslog	56



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 54.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
CarDex:	Carfilzomib og dexamethason
DMSG:	Dansk Myelomatose Studiegruppe
DOR	<i>Duration of response</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
HDT:	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health related quality of life</i>)
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
IMWG:	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS:	<i>(The Multiple Myeloma) International Staging System</i> . Til klassifikation af sygdommens sværhedsgrad
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
ORR	Objektiv respons rate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PomBorDex:	Pomalidomid, bortezomib og dexamethason
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality adjusted life year</i>)
QLQ-CIPN20:	<i>Quality of Life-Chemotherapy-Induced-Neuropathy</i>
RDI:	<i>Relative dose intensity</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SelBorDex	Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason
XPO-1:	Eksportin 1



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SelBorDex) til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst én tidligere behandling. Virksomheden har ansøgt specifikt om vurdering for en subgruppe af patienter, som er refraktære for lenalidomid og som ikke kan behandles med en CD38-hæmmer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Stemline Therapeutics, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. juli 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Knoglemarvskræft (myelomatose)

Knoglemarvskræft er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i mange år. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Herunder skeletdestruktion, der kan vise sig ved brud på knoglerne, sammenfald af ryghvirvlerne og forhøjet kalk i blodet. Fortrængningen af knoglemarvens raske væv kan resultere i et svækket immunforsvar og blodmangel. De syge plasmaceller producerer et ikke funktionelt antistof (m-komponent) og/eller dele heraf (frie lette kæder). De frie lette kæder kan aflejre sig i nyrerne, hvilket kan give nyresvigt. M-komponenten og de frie lette kæder kan måles i blod og urin og bruges til at stille diagnosen og følge sygdommens udvikling.

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 3.400 patienter anslås at leve med sygdommen [1]. Der diagnosticeres ca. 400 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalderen for patienterne er ca. 72 år [1]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [7]. Prævalensen er stigende i takt med, at prognosen er blevet bedre.

I Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) årsrapport fra 2023 er 3-års overlevelsen opgjort til 81 %, 59 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen [1]. 5-års overlevelsen for de samme patientgrupper er 72 %, 40 % og 53 %. I 2024 er der kommet nye behandlingsmuligheder (teclistamab og cilta-cel i 4L), som forventes at påvirke prognosen positivt.



Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [2]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle organpåvirkning inden for kort tid, bør behandling overvejes [3].

I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik [2–4].

Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: The Multiple Myeloma International Staging System (ISS) og niveauet af laktatdehydrogenase. Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning ift. prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

1.3 Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason

Selinexor (Nexpovio) er en reversibel kovalent inhibitor, der specifikt blokerer proteinet eksportin 1 (XPO1) og dermed reducerer nuklear eksport. XPO1 er højt udtrykt i mange kræftceller og er involveret i nuklear eksport af tumorsupprimerende proteiner. Ved at fjerne de tumorsupprimerende proteiner fra cellekernen, mindskes deres tumorhæmmende aktivitet og dermed øges kræftcellernes celledeling. Ved at hæmme XPO1 fører selinexor til øget aktivitet af de tumorsupprimerende proteiner, hvilket resulterer i mindsket celledeling og øget celledød [5].

Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Virksomheden har i ansøgningen til Medicinrådet afgrænset populationen til patienter, som som er lenalidomid-refraktære og ikke kan behandles med daratumumab (enten pga. refraktæritet eller intolerabilitet).

Selinexor administreres oralt og doseringen er 100 mg én gang om ugen (som dog ikke må overstige 70 mg/m²) indtil progression eller uacceptable bivirkninger. Jf. produktresuméet, kan der forsøges tre trin af dosisreduktion i tilfælde af bivirkninger [5].

Doseringen af bortezomib og dexamethason er:

- Bortezomib: 1,3 mg/m², subkutan én gang om ugen i 4 uger.
- Dexamethason: 20 mg, oralt to gang om ugen, på dag 1 og 2 i hver uge.



Selinexor er også godkendt i kombination med dexamethason til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst fire tidligere behandlinger. Virksomheden har også ansøgt Medicinrådet om vurdering af denne indikation. Medicinrådet har sat den vurdering i clock-stop indtil den aktuelle vurdering er afsluttet.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingsvalget sker under hensyn til blandt andet performance status og komorbiditet. Førstelinge (1L) behandling omfatter to patientundergrupper; 1) Patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte (HDT), og 2) patienter, der ikke er kandidater til HDT. Behandlingsalgoritmen fremgår af Figur 1.

1. linje	kandidater til HDT			Ikke kandidater til HDT	
	induktionsbehandling: bortezomib + lenalidomid + dexamethason + mobiliserende kemoterapi (cyklofosfamid) og perifer stamcellehøst + højdosis kemoterapi (melfalan) med stamcellestøtte (HDT) + <i>overvej</i> konsoliderende behandling (som induktion) <i>overvej</i> vedligeholdelsesbehandling: lenalidomid			bortezomib + lenalidomid + dexamethason daratumumab + bortezomib + melfalan + prednison daratumumab + lenalidomid + dexamethason*	
2. Linje	<i>Kandidat til HDT og lang remission**</i> 2. HDT			<i>lenalidomid og daratumumab-følsomme</i> daratumumab + lenalidomid + dexamethason	<i>lenalidomid-refraktære og bortezomib-behandlede</i> Cilta-cel
				<i>lenalidomid-refraktære</i> daratumumab + bortezomib + dexamethason	<i>daratumumab-refraktære</i> elotuzumab + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
	<i>overvej</i>			ixazomib + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> daratumumab + botezomib + dexamethason <i>eller</i> pomalidomid + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + dexamethason	
3. linje +	pomalidomid + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + dexamethason <i>eller</i> pomalidomid + dexamethason				
	<i>overvej</i>			daratumumab <i>eller</i> pomalidomid + dexamethason	
4. linje	<i>god performance status (ECOG 0-1)</i> teclistamab <i>eller</i> cilta-cel				

*Daratumumab + lenalidomid + dexamethason er anbefalet af Medicinrådet til denne behandlingslinje, men den er endnu ikke indplaceret i lægemiddelrekommandationen.

**uden lenalidomid vedligehold: >18 mdr. fra reinfusion, under lenalidomid vedligehold: 24-36 mdr. fra reinfusion

+behandlingerne kan anvendes i senere linjer, hvis patienten ikke er refraktær



Figur 1. Behandlingsalgoritme for knoglemarvskræft

Patienter, der er kandidater til HDT

Nydiagnosticerede patienter, der er kandidater til HDT udgør ca. 120 patienter årligt. Behandlingen til denne gruppe omfatter induktionsbehandling, mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst, HDT, eventuel konsoliderende behandling og eventuel vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. I Danmark opstartede ca. 80 % af patienterne lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i 2022 [1].

Patienter, som oplever sygdomsforværring under lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, kan som udgangspunkt betegnes som refraktære overfor lenalidomid. Ifølge en opgørelse af danske data stopper ca. 21 % (59 ud af 277) pga. sygdomsforværring, målt efter ca. 2,5 års vedligeholdelsesbehandling [6]. I samme periode er der ca. 25 % (75 ud af 277,) som stopper behandlingen grundet bivirkninger. Disse patienter er ikke nødvendigvis refraktære overfor lenalidomid, men vil måske ikke få lægemidlet igen pga. bivirkninger.

Ingen af patienterne i denne gruppe vil med nuværende standardbehandling have fået daratumumab og de fleste vil kunne tåle det. Dermed vil langt de fleste af disse patienter kunne få daratumumab i 2L. Ved opstart af 3L behandling forventes de fleste patienter at have fået både lenalidomid og daratumumab tidligere.

Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason (SelBorDex) vil dermed først være et relevant behandlingsalternativ i 3L og senere for gruppen af patienter, som har fået HDT.

Patienter, der ikke er kandidater til HDT

Nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til HDT, udgør ca. 280 patienter årligt. Behandling af dem er i henhold til Medicinrådets lægemiddelrekommandation en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DarBorMelPred). Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason er (DarLenDex) er i maj 2025 også blevet anbefalet af Medicinrådet, men er endnu ikke indplaceret i behandlingsvejledningen.

Jf. gældende lægemiddelrekommandation vil de fleste patienter få lenalidomid og ca. 40 % få daratumumab i 1. linje. 80-90 % forventes herefter at være refraktære for lenalidomid. Ca. halvdelen forventes at være refraktære for daratumumab, men på sigt muligvis flere hvis DarLenDex bliver anvendt i højere grad.

Efterfølgende behandlinger

Behandlingsvalg i 2L og derefter afhænger af tidligere behandling, hvor der typisk ikke genbehandles med samme stof, hvis patienten er refraktær overfor dette, dvs. hvis der har været sygdomsprogression under behandling eller inden for 60 dage efter behandlingsophør med det pågældende stof. Bortezomib gives i en afgrænset periode i 1. linje, og derfor vil kun en lille andel være refraktære.



Som udgangspunkt vil patienterne modtage en tre-stofs kombinationsbehandling, men Cilta-cel vil også være et behandlingsalternativ til patienter, som er lenalidomid-refraktære og som tidligere har fået bortezomib.

De aktuelle behandlingsalternativer til SelBorDex i 2L og 3L er pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex), carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex) eller mindre hyppigt PomDex (pomalidomid i kombination med dexamethason).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der foreligger et randomiseret fase III-studie (BOSTON), der undersøger effekten af SelBorDex mod bortezomib og dexamethason (BorDex). BorDex er dog ikke dansk standardbehandling, og derfor har virksomheden foretaget en systematisk litteratursøgning for at kunne udføre den indirekte sammenligning mellem SelBorDex og de to behandlinger der hyppigst anvendes i Danmark: CarDex samt PomBorDex.

Litteratursøgningen er foretaget for den brede population af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget 1-3 behandlinger.

Virksomheden har identificeret de studier, som er angivet i Tabel 1.



2.2 Kliniske studier

Tabel 1. Oversigt over studier, som danner grundlag for Medicinrådets sammenligning af effekt og sikkerhed for intervention og komparator

Studienavn [NCT-nummer]	Indrulling	Population	Intervention*	Komparator*	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
BOSTON [7] [NCT03110562]	Første dosis: 6. juni 2017 til 5. feb. 2019	Voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget én-tre linjers behandling	Selinexor, bortezomib og dexamethason	Bortezomib og dexamethason	Primære effektmål: PFS Sekundære effektmål: bl.a. OS, ORR, DOR, sikkerhed, livskvalitet (QLQ-CIPN20)	Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse hvor der antages ens effekt for intervention og komparatorer.
ENDEAVOR [8–10] [NCT01568866]	Indrulling: 20. juni 2012 til 30. juni 2024	Voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget én-tre linjers behandling	Carfilzomib og dexamethason	Bortezomib og dexamethason	Primære effektmål: PFS Sekundære effektmål: bl.a. OS, ORR, DOR, sikkerhed	
OPTIMISMM [11,12]** [NCT01734928]	Indrulling: 7. jan. 2013 til 15. maj 2017	Voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget én-tre linjers behandling	Pomalidomid, bortezomib og dexamethason	Bortezomib og dexamethason	Primære effektmål: PFS Sekundære effektmål: bl.a. OS, ORR, DOR, sikkerhed, livskvalitet (EORTC-QLQ30)	

*Regimerne for bortezomib og dexamethason varierer imellem armene indenfor de givne studier og på tværs af studier.

**Den ene publikation er udgivet efter virksomhedens litteratursøgning er foretaget og efter ansøgningen er indsendt, men er medtaget i vurderingen.



2.2.1 BOSTON

BOSTON-studiet [7] er et randomiseret, ublindet fase 3 forsøg udført på 123 centre i 21 lande. Formålet med BOSTON-studiet var at evaluere effekt og sikkerhed ved SelBorDex sammenlignet med BorDex til voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget én-tre linjers behandling. Hvis patienten tidligere havde modtaget en proteasomhæmmer, skulle patienten have opnået minimum et partielt respons på behandlingen og behandlingen skulle være afsluttet minimum 6 måneder før opstart af behandling i BOSTON-studiet.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten selinexor (100 mg én gang om ugen) i kombination med BorDex eller BorDex alene. Se Tabel 2 for detaljer vedr. dosering.

Tabel 2. Overblik over doseringshyppighed af bortezomib og dexamethason i henholdsvis interventions- og komparatorarmen (BOSTON)

Arm	Bortezomib, 1,3 mg/m ²	Dexamethason, 20 mg oralt eller intravenøst
Intervention (SelBorDex)	Én gang om ugen (dag 1, 8, 15, 22)	To gange om ugen (dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 og 30)
5-ugers cyklus		
Komparator (BorDex)		
8 x 3-ugers cyklus	To gange om ugen (dag 1, 4, 8, 11)	Fire gange om ugen (dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12)
Cyklus 9 og derover	Én gang om ugen (dag 1, 8, 15, 22)	To gange om ugen (dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29 og 30)

Patienter, som modtog BorDex, kunne krydse over til behandling med SelBorDex i tilfælde af progression. Patienterne blev stratificeret baseret på, om de tidligere havde modtaget behandling med en proteasomhæmmer, antal tidligere behandlinger og sygdomsstadie.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære effektmål inkluderer samlet overlevelse (OS), objektiv response rate (ORR), responsvarighed (DOR), sikkerhed, livskvalitet (målt ved *Quality of Life-Chemotherapy-Induced-Neuropathy 20*, QLQ-CIPN20), PFS for den efterfølgende behandling samt PFS og ORR blandt patienter, som krydsede over fra komparator til SelBorDex behandling.



2.2.2 ENDEAVOR

ENDEAVOR-studiet [8–10] er et randomiseret, ublindet fase 3 forsøg udført på 198 klinikker i 27 lande. Formålet med ENDEAVOR-studiet var at evaluere effekt og sikkerhed af CarDex sammenlignet med BorDex hos voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere havde modtaget op til tre linjers behandling.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten carfilzomib (20 mg/m² på dag 1 og 2 af cyklus 1; 56 mg/m² derefter) og dexamethason eller BorDex. Se Tabel 3 for detaljer vedr. dosering.

Tabel 3. Overblik over doseringshyppighed af bortezomib og dexamethason i henholdsvis interventions- og komparatorarmen (ENDEAVOR)

Arm	Bortezomib, 1,3 mg/m ² intravenøst eller subkutan	Dexamethason, 20 mg oralt eller intravenøst
Intervention (CarDex)	NA	2 gange om ugen (dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23); ,
4-ugers cyklus		
Komparator (BorDex)	2 gange om ugen (dag 1, 4, 8, 11)	4 gange om ugen (dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12)
3-ugers cyklus		

Patienterne blev stratificeret baseret på, om de tidligere havde modtaget behandling med en proteasomhæmmer, antallet af tidligere behandling, sygdomsstadie og administrationstypen af bortezomib (I.V eller s.c). Patienterne skulle have opnået minimum et partielt respons på én tidligere behandling. Hvis patienten tidligere havde modtaget en proteasomhæmmer, skulle patienten have opnået minimum et partielt respons på behandlingen og behandlingen skulle være afsluttet minimum 6 måneder før opstart af behandling i BOSTON-studiet. Patienter, som tidligere havde modtaget bortezomib, måtte ikke have en historik af ophør af behandling grundet bivirkninger.

Det primære endepunkt var PFS. Sekundære effektmål inkluderede OS, ORR, DOR og sikkerhed.

2.2.3 OPTIMISMM

OPTIMISMM-studiet [11,12] er et randomiseret, ublindet fase 3 forsøg udført på 133 hospitaler og forskningscentre i 21 lande. Formålet med OPTIMISMM-studiet var at evaluere effekt og sikkerhed ved PomBorDex sammenlignet med BorDex hos patienter med relaps eller refraktær knoglemarvskræft, som tidligere havde modtaget lenalidomid.



Studiet inkluderede voksne patienter med knoglemarvskræft, som havde modtaget 1-3 tidligere behandlinger, herunder mindst to på hinanden følgende cykler med lenalidomid. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten pomalidomid (4 mg oralt på dag 1-14 af hver 21-dages cyklus) i kombination med BorDex, eller BorDex alene.

Tabel 4. Overblik over doseringshyppighed af bortezomib og dexamethason (OPTIMISMM – samme dosering i både interventionsarm (PomborDex) og komparatorarm (BorDex))

3-ugers cyklus	Bortezomib, 1,3 mg/m ² intravenøst eller subkutant	Dexamethason, 20 mg oralt eller intravenøst
Cyklus 1-8	To gange om ugen (dag 1, 4, 8, 11)	Fire gange om ugen (dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12)
Cyklus 9 og derover	Én gang om ugen (dag 1, 8)	To gange om ugen (dag 1, 2, 8, 9)

Det primære endepunkt var PFS. Sekundære effektmål inkluderede OS, ORR, DOR, sikkerhed og livskvalitet (målt ved *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	1) Voksne patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling. 2) Voksne patienter, som har modtaget minimum én behandling og som er lenalidomid refraktære og CD38 antistoffer ikke kan anvendes	SelBorDex vil blive anvendt til patienter, som er lenalidomid-refraktære og ikke tåler daratumumab. I studierne angives ikke, hvorvidt patienterne ikke tåler daratumumab og Medicinrådet har derfor accepteret virksomhedens brug af patientpopulationen, som har modtaget min. én behandling og er lenalidomid-refraktære.	Patienter med knoglemarvskræft som har modtaget min. én behandling og er lenalidomid-refraktære.
Intervention	Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason	Interventionen svarer til forventet anvendelse i dansk klinisk praksis	Selinexor i kombination med bortezomib og dexamethason



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Carfilzomib i kombination med dexamethason og Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason	Til patienter som er lenalidomid refraktære og enten ikke tåler daratumumab eller er refraktære herfor anvendes I dansk klinisk praksis: 2L: carfilzomib i kombination med dexamethason. Dette er relevant for ganske få patienter. 3L: pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason eller carfilzomib i kombination med dexamethason	Carfilzomib i kombination med dexamethason og Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason
Effekt mål	OS, PFS, SAE, livskvalitet	OS, SAE, livskvalitet	OS, PFS

2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for ITT-populationen kan ses i Tabel 6. Baselinekarakteristika for lenalidomid-refraktære patienter, kan kun ses for BOSTON-studiet (Tabel 7), da virksomheden ikke har opgjort baselinekarakteristik for denne subpopulation fra de øvrige studier. Denne udeladelse er mindre betydende for OPTIMISMM-studiet, da hovedparten af patienterne (ca. 70 %) var lenalidomid-refraktære.

Overordnet er patientpopulationerne for de tre studier sammenlignelige, dvs. der er tale om patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget op til tre tidligere behandlinger. Der er dog flere væsentlige forskelle, herunder:

- var der flere patienter, som var lenalidomid-refraktære i OPTIMISMM studiet (ca. 70 % sammenlignet med 26-29 % i de øvrige studier).
- var der flere patienter med høj-risiko cytogenetik i BOSTON-studiet (ca. 50 % sammenlignet med ca. 25 % i de øvrige studier)
- var der færre patienter i BOSTON-studiet, som havde modtaget HDT/ASCT (ca. 35 % sammenlignet med knap 60 % i de øvrige studier). Der var også en lidt højere andel af patienter, som var 65 år eller derover.

Medicinerådet bemærker, at højrisiko cytogenetik er defineret forskelligt i studierne, og at der mangler informationer vedr. refraktæritet over for andre lægemidler end lenalidomid.



Tabel 6. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier, ITT-populationen

	BOSTON		ENDEAVOR		optimisMM	
	SelBorDe x (n=195)	BorDex (n=207)	CarDex (n=464)	BorDex (n=465)	PomBorDe x (n=281)	BorDex (n=278)
Alder, median (interkvartil spænd)	66 (59- 72)	67 (61-74)	65 (35-89)	65 (30-88)	67 (60-73)	68 (59-73)
Alder, ≥ 65 år, n (%)	109 (56%)	132 (64%)	223 (48%) ^a	210 (45%) ^a	123 (44%)	120 (43%)
Mænd, n (%)	115 (59%)	115 (56%)	240 (52%)	229 (49%)	155 (55%)	147 (53%)
Tid siden diagnose, median (IQR)	3,8 (2,5 – 5,4)	3,6 (2,1 – 5,6)	NA	MA	4,0 (2,6 – 6,5)	4,3 (2,5 – 6,4)
Tidligere HDT/ASCT, %	76 (39%)	63 (30%)	266 (57%)	272 (58%)	161 (57%)	163 (59%)
≥2 tidligere behandlingslin- jer, %	96 (49%)	108 (52%)	232 (50%)	232 (50%)	170 (60%)	163 (59%)
Tidligere lenalidomid- behandling, %	77 (39%)	77 (37%)	177 (38%)	177 (38%)	281 (100%)	278 (100%)
Refraktær overfor lenalidomid, %	53 (27%)	53 (26%)	113 (29%)	122 (26%)	200 (71%)	191 (69%)
Tidligere bortezomib- behandling, n (%)	134 (69%)	145 (70%)	-	-	-	-
ECOG performance score, n (%)						
0	69 (35%)	77 (37%)	221 (48%)	232 (50%)	149 (53%)	137 (49%)
1	106 (54%)	114 (55%)	211 (45%)	203 (44%)	121 (43%)	119 (43%)
2	20 (10%)	16 (8%)	32 (7%)	30 (6%)	11 (4%)	22 (8%)
Høj risiko cytogenetik, %	97 (50%)	95 (46%)	97 (21%)	113 (24%)	61 (22%)	49 (18%)
Kreatinin clearance ≥ 60mL / min, %	139 (71%)	136 (66%)	379 (82%) ^b	366 (79%) ^b	190 (68%)	202 (73%)

^aI ENDEAVOR var der kun reporteret information for patienter over >65 år

^bI ENDEAVOR var der kun reporteret information for patienter med kreatinine clearance ≥50mL/min



Medicinrådet noterer sig, at der for subpopulationen af lenalidomid-refraktære patienter i BOSTON-studiet (Tabel 7), er flere forskelle imellem behandlingsarmene, herunder:

- var der flere patienter, som har modtaget HDT/ASCT i SelBorDex-armen
- var der flere patienter med høj-risiko cytogenetik i SelBorDex-armen
- var der flere patienter med en kreatinin clearance ≥ 60 mL/min i SelBorDex-armen.

Tabel 7. Baselinekarakteristika for BOSTON-studiet, lenalidomid-refraktære population

BOSTON ⁵		
	SelBorDex (n=53)	BorDex (n=53)
Alder, median (IQR)	65 (40-87)	66 (45-85)
Alder, ≥ 65 år, n (%)	NA	NA
Mænd, n (%)	37 (69,8%)	29 (54,7)
Tid siden diagnose, median (IQR)	3,7 (0,9-12,0)	3,5 (0,4-13,4)
Tidligere HDT/ASCT, %	23 (43,3%)	20 (37,7%)
≥ 2 tidligere behandlingslinjer, %	37 (69,8%)	39 (73,6%)
ECOG performance score, n (%)		
0	23 (43,4%)	20 (37,7%)
1	26 (49,1%)	29 (54,6%)
2	4 (7,6%)	4 (7,6%)
Høj-risiko cytogenetik, %	29 (54,7%)	16 (30,2%)
Kreatinin clearance ≥ 60 mL / min, %	39 (73,6%)	34 (64,1%)

Medicinrådets vurdering af population

Virksomheden har indsnævret patientpopulationen i deres ansøgning til patienter, som er lenalidomid-refraktære og hvor et CD38-antistof ikke kan anvendes.

I dansk klinisk praksis er gruppen af patienter, hvor et CD38-antistof ikke bør anvendes reelt patienter, som ikke tåler eller er refraktære over for daratumumab. Anvendelsen af SelBorDex vil derfor være afhængig af tidligere behandling med lenalidomid og daratumumab (jf. afsnit 1.4).



I studiepopulationerne har ca. halvdelen af patienterne modtaget min. to tidligere behandlinger, mens det gælder ca. 70 % af de lenalidomid-refraktære patienter i BOSTON-studiet. I studierne angives ikke hvorvidt patienterne ikke bør behandles med daratumumab og Medicinrådet har derfor accepteret virksomhedens brug af patientpopulationen, som har modtaget min. én behandling og som er lenalidomid-refraktære. Effektestimater fra ITT-populationen i studierne er præsenteret til orientering.

Medicinrådet bemærker, at der i BOSTON-studiet er færre patienter, som tidligere har fået HDT, sammenlignet med de øvrige studier. Samtidig er der lidt flere patienter, som har modtaget HDT i SelBorDex-armen end i komparator-armen. Patienter, der har modtaget HDT har markant bedre prognose, end patienter, som ikke kunne modtage HDT. Omvendt kan tidligere behandling med lenalidomid potentielt også bedre prognosen, hvilket stiller populationen i optimisMM-studiet bedre.

Dermed er der væsentlige forhold, som adskiller sig, både mellem studierne og i forhold til dansk klinisk praksis. Det giver en usikkerhed om, hvorvidt de behandlingseffekter, som er observeret i studierne, også vil gælde for patienter i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer på trods af usikkerhederne, at resultaterne fra de sammenlignende analyser mellem behandlingerne kan anvendes som estimater for forventede effektforskelle i dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

Selinexor tages oralt, 100 mg én gang ugentligt (dosis må ikke overstige 70 mg/m²). Behandlingen fortsættes indtil progression eller uacceptabel toxicitet.

Dosering af bortezomib og dexamethason er anderledes, når det gives i kombination med selinexor sammenlignet med kombinationerne CarDex og PomBorDex [5,13–15], jf. Tabel 2, Tabel 3 og Tabel 4.

Virksomheden anvender en *relative dose intensity* (RDI) på 89 % for selinexor, 99 % for bortezomib og 100 % for dexamethason, baseret på data fra BOSTON-studiet. Bortezomib medfører forholdsvis ofte neuropati, hvor grad 2 kræver dosisreduktion og grad 3 kræver pausering af behandling. EMA anbefaler, at bortezomib seponeres ved ikke-hæmatologisk grad 3-toksicitet eller hæmatologisk grad 4-toksicitet [15].

Medicinrådets vurdering af intervention

Selinexor har endnu ikke været anvendt i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet forventer, at doseringen vil følge EMAs produktresume [5].

2.3.3 Komparatorer

2.3.3.1 Carfilzomib i kombination med dexamethason

I ENDEAVOR-studiet administreres carfilzomib i.v. to gange om ugen i tre uger, efterfulgt af en pause på 12 dage (dvs. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 ud af en cyklus på 28 dage). Der gives en opstartsdosis på 20 mg/m² (maximalt 44 mg) i den første uge, som kan øges til 56



mg/m² (maximalt 123 mg) hvis den første dosis kan tolereres. Se Tabel 3 vedr. dosering af dexamethason, når det gives i kombination med carfilzomib.

Virksomheden anvender en RDI på 91 % for carfilzomib og 100 % for dexamethason. Doseringen i den sundhedsøkonomiske model matcher beskrivelsen i dette afsnit.

2.3.3.2 Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Pomalidomid tages oralt, 4 mg dagligt i 14 dage efterfulgt af én uges pause. Se Tabel 4 vedr. dosering af bortezomib og dexamethason, når det gives i kombination med pomalidomid.

Virksomheden har anvendt en RDI på 85 % for pomalidomid, 80 % for bortezomib og 100 % for dexamethason. Doseringen i den sundhedsøkonomiske model matcher beskrivelsen i dette afsnit.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at CarDex og PomBorDex er de relevante komparatorer for den pågældende patientpopulation i 2. og 3. linje af behandling, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning [4]. Doseringen i de kliniske studier er i overensstemmelse med anvendelsen i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som tiden fra randomisering til enten progression eller død.

Virksomheden har indsendt resultater fra tre livskvalitetseffektmål (EORTC QLQ-CIPN20 og EORTC-QLQ-C30 samt EQ-5D-5L).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer overlevelse og livskvalitet, som de primære effektmål. Ift. livskvalitet anvender Medicinrådet altid EQ-5D-5L hvis muligt, og har desuden anvendt EORTC-QLQ-C30 i behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft. Medicinrådet har ikke fundet det relevant at inddrage data fra EORTC QLQ-CIPN20.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Virksomhedens valg af analysemetode

Der findes ingen direkte sammenligninger mellem intervention og komparatorer, som belyser forskelle i effekt og sikkerhed. Virksomheden har derfor udført en indirekte sammenligning baseret på en netværksmetaanalyse (NMA) baseret på data fra 3 kliniske studier; BOSTON, ENDEAVOR og OPTIMISM.



Virksomheden har indsnævret patientpopulationen i deres ansøgning til patienter, som er lenalidomid-refraktære og hvor et CD38-antistof ikke kan anvendes. Derfor har virksomheden også udarbejdet en post-hoc analyse på denne population.

Overkrydsning fra BorDex til SelBorDex var tilladt i BOSTON-studiet, men tilsvarende overkrydsning var ikke tilladt i ENDEAVOR og OPTIMISMM-studierne. Virksomheden har udarbejdet en justeret OS-analyse, hvor der korrigeres for overkrydsning i BOSTON-studiet. Denne baserer sig på en *two-stage-estimation* metode, hvor sygdomsprogression bruges som sekundær baseline, for at estimere overlevelsen efter progression, hvis der ikke havde været overkrydsning. Virksomheden benytter disse oplysninger til at korrigere for overkrydsning. Virksomheden har også indsendt resultater fra en analyse, som ikke er korrigeret for overkrydsning.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer virksomhedens NMA, både for ITT-populationen og for subgruppen af lenalidomid-refraktære, men bemærker, at post-hoc-analysen af de lenalidomid-refraktære patienter har forholdsvis få patienter.

Patienter i komparator-armen kunne krydse over til behandling med SelBorDex i tilfælde af progression. I ITT-populationen krydsede 36 % af patienterne over til hhv. behandling med SelBorDex eller selinexor i kombination med dexamethason (patienter, som ikke kunne tåle yderligere behandling med bortezomib). Virksomhedens sekundære analyse (hvor der ikke er korrigeret for overkrydsning) er i overensstemmelse med analysen, hvor korrigeret anvendes. Derfor præsenteres OS data fra BOSTON-studiet, som ikke er korrigeret for overkrydsning.

OS er mest modent for OPTIMISMM studierne, mens der er potentiale for at OS resultater kan ændre sig for BOSTON-studiet (og til dels for ENDEAVOR) ved de senere planlagte dataopgørelser.

Alle studierne var ublindede, og bias som følge heraf, må antages at gælde alle studierne. Der er forskelle imellem studierne (inkluderede patienter, forskelle i bortezomib-dosering, studier udført i forskellige tidsperioder), som kan påvirke effektestimaterne og derfor giver en usikkerhed i sammenligningen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater (OS og PFS)

Virksomheden har indsendt analyser for den indirekte sammenligning af effekt på OS- og PFS for henholdsvis ITT-populationen og subpopulationen af lenalidomid-refraktære patienter.

For begge populationer viser virksomhedens NMA ingen signifikant forskel på OS eller PFS, hverken for sammenligningen mellem SelBorDex og CarDex (Tabel 8) eller mellem SelBorDex og PomBorDex (Tabel 9).



Tabel 8. Effektestimater for sammenligning mellem SelBorDex og CarDex for lenalidomid-refraktære patienter samt ITT-population

Effektmål	SelBorDex	CarDex	Resultat
OS	Median: 26,8 mdr.	Median: 29,2 mdr.	HR: 0,62
Lenalidomid-refraktære	95% CI: 16,9; ikke estimeret n = 53	95% CI: ikke estimeret n = 113	95 % CI: 0,31; 1,22
OS	Median: 36,7 mdr.	Median: 47,8	HR: 1,08
ITT-population	95% CI: 30,2; ikke estimeret n = 195	95% CI: 41,9; ikke estimeret n = 464	95% CI: 0,73; 1,58
PFS	Median: 10,2 mdr.	Median: 8,6 mdr.	HR: 0,65
Lenalidomid-refraktære	95% CI: 5,8; ikke estimeret n = 53	95% CI: 6,6; 11,3 n = 113	95% CI: 0,35; 1,21
PFS	Median: 13,2	Median: 18,7 mdr.	HR: 1,34
ITT-population	95% CI: 11,7; 23,4 n = 195	95% CI: 15,6; ikke angivet n = 464	95% CI: 0,96; 1,87

Tabel 9. Effektestimater for sammenligningen mellem SelBorDex og PomBorDex for lenalidomid-refraktære patienter samt ITT-population

Effektmål	SelBorDex	PomBorDex	Resultat
OS	Median: 26,7 mdr.	Ikke rapporteret	HR: 0,60
Lenalidomid-refraktære	95 % CI: 16,9; ikke estimeret n = 53	n = 113	95% CI: 0,31; 1,13
OS	Median: 36,7 mdr.	Median: 35,6 mdr.	HR: 0,87
ITT-population	95% CI: 30,2; ikke estimeret n = 195	n = 281	95% CI: 0,62; 1,29
PFS	Median: 10,2 mdr.	Median: 9,5 mdr.	HR: 0,80
Lenalidomid-refraktære	95% CI: 5,8; ikke estimeret n = 53	95% CI: 8,1; 11,3 n = 113	95% CI: 0,45; 1,43
PFS	Median: 13,2	Median: 11,2	HR: 1,16
ITT-population	95% CI: 11,7; 23,4 n = 195	95 % CI: 9,7; 13,7 n = 281	95% CI: 0,82; 1,17

2.4.3 Samlet overlevelse – effektestimater fra de kliniske studier

OS-estimer fra de kliniske studier er præsenteret i Figur 2 og Tabel 10 for ITT-populationen, og Figur 3 og Tabel 11 for patienter, som var lenalidomid-refraktære.

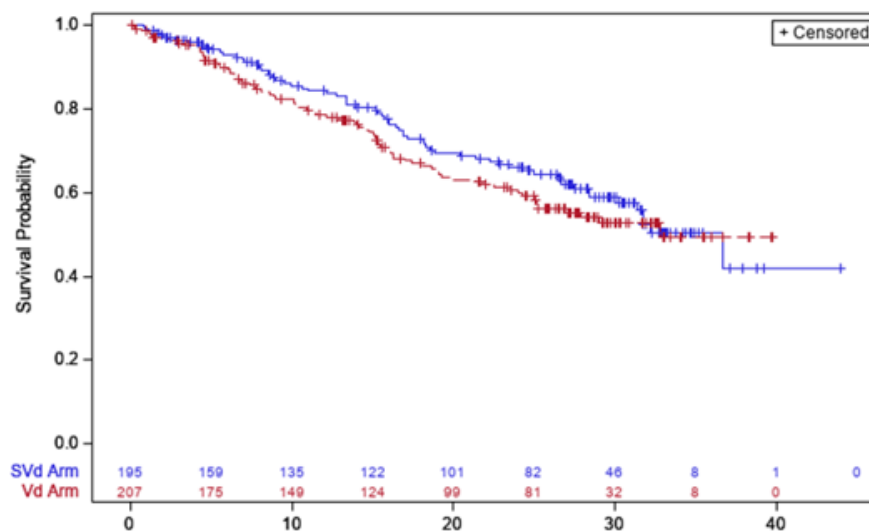


Patienter i ITT-populationen, som modtog SelBorDex, havde en median OS på 36,7 mdr., mens patienter i komparator-armen havde en median OS på 32,8. Patienter, der var lenalidomid-refraktære og modtog SelBorDex, havde en median OS på 26,7 mdr., vs. 18,6 mdr. i komparator-armen. I alle de kliniske studier har patienter, som er lenalidomid-refraktære, en kortere median overlevelse end ITT-populationerne.

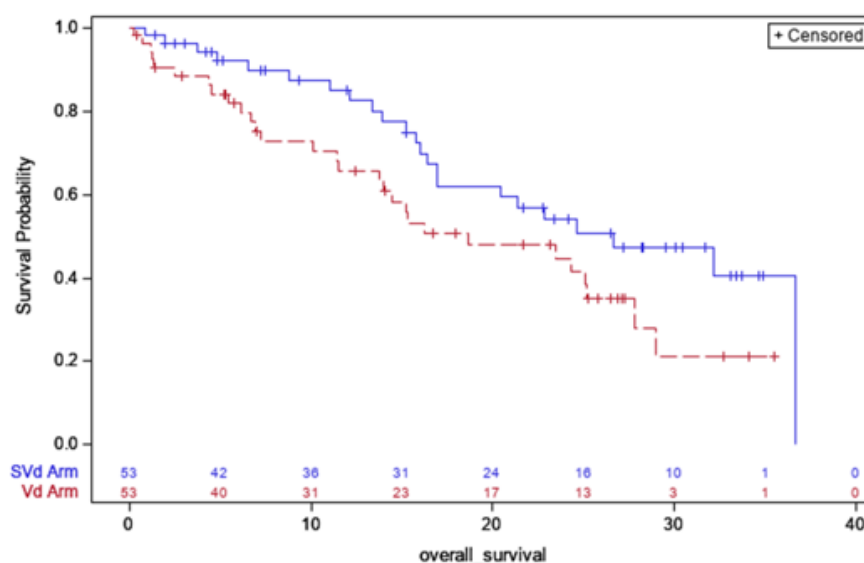
Opfølgningstiden for OS i BOSTON-studiet var ca. 28 måneder og ved den anvendte OS opgørelse var ca. 60 % af patienterne censureret i ITT-populationen; ca. 35 % var døde. I subgruppen af lenalidomid-refraktære var henholdsvis 57 % og 45 % censureret i SelBorDex og BorDex-armen; hhv. 43 % og 55 % var døde.

Opfølgningstiden for OS i ENDEAVOR-studiet var 44 mdr., og ved den anvendte OS opgørelse var ca. 46 % af patienterne censureret i carfilzomib-armen og 36 % i komparator-armen [10]; ca. 50 % var døde. I subgruppen af lenalidomid-refraktære var henholdsvis 38 % og 32 % censureret i carfilzomib og komparator-armen; henholdsvis 62 % og 68 % var døde.

Opfølgningstiden for OS i OPTIMISMM var 65 mdr., og ved den anvendte OS opgørelse var ca. 30 % af patienterne censureret i begge arme. I subgruppen af lenalidomid-refraktære var 25 % censureret i begge arme.



Figur 2. OS fra BOSTON-studiet, ITT-populationen



Figur 3. OS fra BOSTON-studiet, lenalidomid-refraktære population

Tabel 10. OS-resultater per studie, ITT-populationen (ikke justeret for overkrydsning)

	Intervention, median, mdr. [95% CI]	Komparator, median, mdr. [95% CI]	Absolut effektforskel, mdr.	Relativ effekt, HR [95% CI]
BOSTON (SelBorDex vs. BorDex)	36,7 [30,2; ikke estimeret]	32,8 [25,1; ikke estimeret]	3,9	0,84 [0,60; 1,17]
ENDEAVOR (CarDex vs. BorDex)	47,8 [41,9; ikke estimeret]	38,8 [31,7; 42,7]	9,0	0,76 [0,63; 0,92]
OPTIMISMM (PomBorDex vs. BorDex)	35,6 [ikke rapporteret]	31,6 [ikke rapporteret]	4,0	0,94 [0,77; 1,15]



Tabel 11. OS-resultater per studie, lenalidomid-refraktære population (justeret for overkrydsning)

	Intervention, median, mdr. [95% CI]	Komparator, median, mdr. [95% CI]	Absolut effektforskel, mdr.	Relativ effekt, HR [95% CI]
BOSTON (SelBorDex vs. BorDex)	26,7 [16,9; ikke estimeret]	18,6 [14,0; 29,0]	8,2 mdr.	0,53 [0,30; 0,95]
ENDEAVOR (CarDex vs. BorDex)	29,2 [ikke rapporteret]	21,4 mdr. [ikke rapporteret]	7,8 mdr	0,86 [0,6; 1,2]
OPTIMISMM* (PomBorDex vs. BorDex)	29,8 mdr.	24,2 mdr	5,6 mdr.	0,89 [0,7; 1,1]

*Data for median OS stammer fra en publikation der er udgivet efter virksomheden har indsendt deres endelige ansøgning

Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at alle tre behandlinger har effekt for patientpopulationen og baseret på det nuværende datagrundlag vurderes effekten af behandlingerne ikke at adskille sig væsentligt.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede omkostninger forbundet med at anvende SelBorDex er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Virksomheden benytter OS-data fra BOSTON-studiet for lenalidomid-refraktære patienter på SelBorDex (Figur 3) til at modellere effekten på OS for alle tre lægemiddelkombinationer, dvs. SelBorDex og de to komparatorer PomBorDex og CarDex. Dette gøres ud fra en antagelse om, at lægemiddelkombinationerne alle har samme effekt. Ansøger ekstrapolerer OS-data fra BOSTON-studiet, og benytter en kurve for SelBorDex som er estimeret baseret på data fra både SelBorDex og BorDex-arme under antagelse af proportionelle hazards mellem kurverne. Ansøger har muliggjort en uafhængig ekstrapolering af OS-data for SelBorDex i den sundhedsøkonomiske model, hvorved OS-data for alle de inkluderede lægemidler ekstrapoleres på baggrund af en model, der kun er estimeret med data for SelBorDex-armen.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet anvender ikke virksomhedens tilgang til ekstrapolering af OS data, idet det ikke vurderes meningsfuldt at antage proportionelle hazards for OS. Medicinerådet udfører derfor sin hovedanalyse på baggrund af uafhængig modellering af effekt målt for SelBorDex i BOSTON-studiet for alle effektparametre. Se afsnit 3.2 for detaljer.

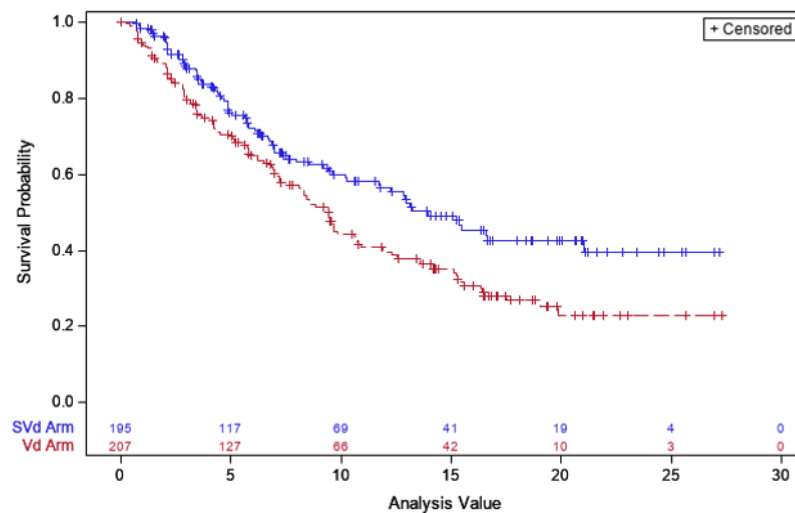


2.4.4 PFS – effektestimater fra de kliniske studier

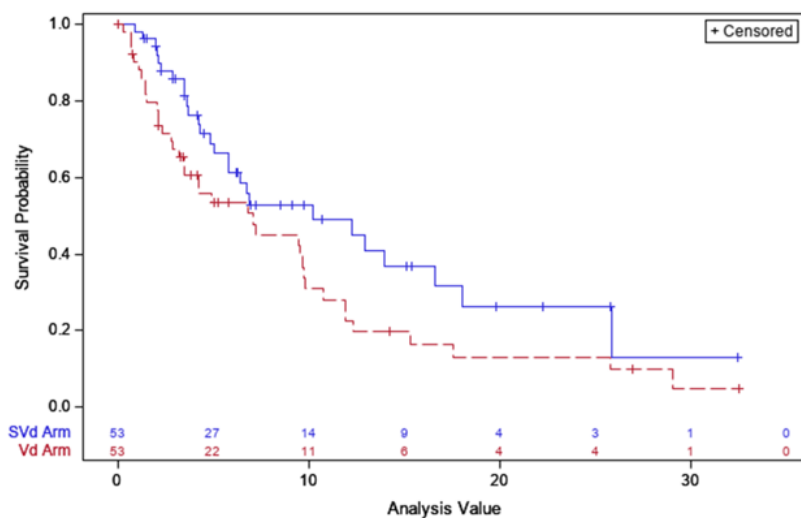
PFS inddrages primært i vurderingen, da OS fra BOSTON-studiet stadig er forholdsvis umodent med mange censureringer. PFS er i BOSTON-studiet defineret som tid fra randomisering til progression eller død.

PFS-estimer fra de kliniske studier er præsenteret i Figur 4 og Tabel 12 for ITT-populationen, samt Figur 5 og Tabel 13 for patienter, som var lenalidomid-refraktære.

Patienter i ITT-populationen som modtog SelBorDex havde en median PFS på 13,2 mdr., mens patienter i komparator-armen havde en median PFS på 9,5. Patienter der var lenalidomid-refraktære og modtog SelBorDex havde en median PFS på 10,2 mdr., mens patienter der modtog bortezomib og dexamethason havde en median PFS på 7,1 mdr. I alle de kliniske studier havde patienter, som var lenalidomid-refraktære, en kortere median progressionsfri overlevelse end ITT-populationerne.



Figur 4. PFS fra BOSTON-studiet, ITT-populationen



Figur 5. PFS fra BOSTON-studiet, lenalidomid-refraktær population

Tabel 12. PFS-estimerer per studie, ITT-populationen

	Intervention, median, mdr. [95% CI]	Komparator, median, mdr. [95% CI]	Absolut effektforskel, mdr.	Relativ effekt, HR [95% CI]
BOSTON (SelBorDex vs. BorDex)	13,2 [11,7; 23,4]	9,5 [8,1; 10,8]	3,7	0,7 [0,5; 0,9]
ENDEAVOR (CarDex vs. BorDex)	18,7 [15,6; ikke estimeret]	9,4 [8,4; 10,4]	9,3	0,5 [0,4; 0,7]
OPTIMISMM (PomBorDex vs. BorDex)	11,2 [9,66; 13,73]	7,1 [5,88; 8,84]	4,1	0,6 [0,5; 0,8]



Tabel 13. PFS-estimerer per studie, lenalidomid-refraktære population

	Intervention, median, mdr. [95% CI]	Komparator, median, mdr. [95% CI]	Absolut effektforskel, mdr.	Relativ effekt, HR [95% CI]
BOSTON (SelBorDex vs. BorDex)	10,2 [5,8; ikke estimeret]	7,1 [3,5; 9,8]	3,1	0,5 [0,3 ; 0,9]
ENDEAVOR (CarDex vs. BorDex)	8,6 [6,6; 11,3]	6,6 [5,2; 7,5]	2,0	0,8 [0,6 ; 1,1]
OPTIMISMM (PomBorDex vs. BorDex)	9,5 [8,1; 11,3]	5,6 [4,4; 7,0]	3,9	0,7 [0,5 ; 0,8]

Medicinrådets vurdering af PFS

Medicinrådet vurderer, at alle tre behandlinger har effekt for patientpopulationen og baseret på det nuværende datagrundlag vurderes effekten af behandlingerne ikke at adskille sig væsentligt.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede omkostninger forbundet med at anvende SelBorDex er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Virksomheden benytter PFS-data fra BOSTON-studiet for lenalidomid-refraktære patienter på SelBorDex (Figur 5), til at modellere effekten på PFS for alle tre lægemiddelkombinationer, dvs. SelBorDex og de to komparatorer PomBorDex og CarDex. Dette gøres ud fra en antagelse om, at lægemiddelkombinationerne alle har samme effekt.

Ansøger ekstrapolerer PFS-data fra BOSTON-studiet, og benytter en kurve for SelBorDex med en antagelse om at der ikke er proportionelle hazards mellem kurverne for SelBorDex og BorDex i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet anvender ikke virksomhedens tilgang til ekstrapolering af PFS-data, idet det ikke vurderes meningsfuldt at antage proportionelle hazards for PFS. Medicinrådet udfører derfor sin hovedanalyse på baggrund af uafhængig modellering af effekt målt for SelBorDex i BOSTON-studiet for alle effektparametre. Se afsnit 3.2 for detaljer.

2.4.5 Livskvalitet

Virksomheden har kun indsendt livskvalitetsdata fra BOSTON-studiet, da de ikke har data for de øvrige studier.



2.4.5.1 EORC QLQ-C30

Tabel 14. Ændring fra baseline, EORC QLQ-C30 global helbredsstatus

	ITT Population	Lenalidomid-refraktære population	
	SelBorDex (n=195)	BorDex (n=207)	SelBorDex (n=53) BorDex (n=53)
Estimeret ændring fra baseline	-0,048	-0,016	-0,042 -0,15
Ændring fra baseline (95 % CI)	-0,032 (-0,099; 0,0352)		0,11 (-0,15; 0,38)

2.4.5.2 EQ-5D-5L

Tabel 15. Ændring fra baseline, EQ-5D-5L global score

	ITT Population	Lenalidomid-refraktære population	
	SelBorDex (n=195)	BorDex (n=207)	SelBorDex (n=53) BorDex (n=53)
Estimeret ændring fra baseline	-0,0008	-0,0008	-0,0006 -0,0012
Ændring fra baseline (95 % CI)	0,0001 (-0,0006; 0,0007)		0,0006 (-0,0012; 0,0025)

Medicinerådets vurdering af livskvalitetseffektmål

Medicinerådet vurderer, at SelBorDex og BorDex har ensartet effekt på livskvalitet, målt på både EORC QLQ-C30 global helbredsstatus og EQ-5D-5L.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Det ublindede studiedesign for alle tre kliniske studier medfører bias, der kan påvirke vurderingen af adverse reactions (dvs. uønskede hændelser, som vurderes at være relateret til behandlingen), hvorfor vurderingen af sikkerhed er baseret på uønskede hændelser.

Uønskede hændelser er gennemgået for ITT-populationen, da der ikke er evidens eller klinisk erfaring, som understøtter, at bivirkningerne skulle være anderledes for patienter, som er lenalidomid-refraktære.

Bivirkningsprofil selinexor

Jf. EMAs produktresumé [5] er de hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med selinexor: trombocytopeni (62 %), kvalme (50 %), træthed/fatigue (42 %), anæmi (37 %), nedsat appetit (35 %), diarré (33 %) og perifer neuropati (33 %).

De hyppigst rapporterede grad 3-4 bivirkninger (≥ 5 %) ved behandling med SelBorDex sammenlignet med BorDex var trombocytopeni (40 % vs. 18 %), anæmi (20 % vs. 10 %), træthed/fatigue (11 % vs. 1 %), neutropeni (13 % vs. 3 %), katarakt (10 % vs. 2 %) og perifer neuropati (9 % vs. 4 %). Flere patienter i SelBorDex-armen fik en grad 3-4



bivirkning, sammenlignet med BorDex-armen (79 % vs. 56 %). Der er rapporteret ét tilfælde af tumorlysesyndrom efter behandling med SelBorDex.

Infektion var den hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkning og forekom hos 70 % i SelBorDex-armen; 28 % af patienterne fik en alvorlig infektion af grad 3-4. Forekomsten af dødelige infektioner var 4 %.

Dosisreduktion og behandlingsophør

Jf. EMAs produktresumé [5] kan dosis af selinexor reduceres i tre trin hvis der opstår væsentlige bivirkninger. Desuden er beskrevet specifikke anbefalinger ved en lang række bivirkninger.

Dosis blev reduceret for 72,3 % af patienterne i SelBorDex-armen og 52 % i komparator-armen.

21,0 % af patienterne i SelBorDex-armen ophørte behandling grundet bivirkninger, mens dette var tilfældet for 16,7 % af patienterne i komparator-armen.

Derudover besluttede 19 % patienterne i SelBorDex-armen at stoppe behandling (10,3 % af patienter i komparator-armen), mens ophør af behandling for 5 % af patienterne var baseret på den behandlende læges beslutning (2,5 % af patienter i komparator-armen) [5].

Sammenligning mellem uønskede hændelser observeret i de kliniske studier

Tabel 16. Uønskede hændelser observeret i de 3 kliniske studier

	BOSTON		ENDEAVOR		OPTIMISMM	
	SelBorDex (n = 195)	BorDex (n = 204)	CarDex (n = 463)	BorDex (n = 456)	PomBorDex (n = 278)	BorDex (n = 270)
Andel med mindst en uønsket hændelse, n (%)	194 (99,5%)	198 (97,1%)	457 (98,7%)	451 (98,9%)	Not reported	Not reported
Andel med mindst en alvorlig uønsket hændelse, n (%)	106 (54,4%)	79 (38,7%)	272 (58,8%)	182 (39,9%)	159 (57,2%)	114 (42,2%)
Andel med en uønsket hændelse ≥ grad 3, n (%)	153 (78,5%)	115 (56,4%)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Andel som dosisreducerer, n (%)	141 (72,3%)	106 (52,0%)	146 (31,5%)	230 (50,4%)	200 (72%)	139 (51%)



	BOSTON		ENDEAVOR		OPTIMISMM	
	SelBorDex (n = 195)	BorDex (n = 204)	CarDex (n = 463)	BorDex (n = 456)	PomBorDex (n = 278)	BorDex (n = 270)

Andel der ophører behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	41 (21,0%)	34 (16,7%)	117/463 (25,3%)	108/456 (23,7%)	80 (28,8%)	51 (18,9%)
--	------------	------------	-----------------	-----------------	------------	------------

Observationsperioder:

BOSTON: Fra randomisering op til 30 dage efter sidste dosis (median opfølgningstid SelBorDex: 28,71 mdr. BorDex: 28,65 mdr.). Data cut-off: 15. februar 2021.

ENDEAVOR: Fra første dosis op til 30 dage efter sidste dosis (median opfølgningstid CarDex: 37,5 mdr. BorDex: 36,9 mdr. Data cut-off: 3. januar 2017.

OPTIMISMM: Median opfølgningstid: 15,9 mdr. Data cut-off: 26. oktober 2017.

Tabel 17. Grad 3-4 uønskede hændelser, som blev rapporteret for mindst 5 % af patienterne i BOSTON (SelBorDex), ENDEAVOR (CarDex) og optimisMM (PomBorDex) i enten interventions- eller komparatorarmen i studierne. Kun data for interventionsarmene er vist her.

Uønskede hændelser, n (%)	SelBorDex (n = 195)	CarDex (n = 463)	PomBorDex (n = 278)
Hæmatologiske			
Trombocytopeni	39 %	8 %	27 %
Anæmi	16 %	14 %	13 %
Neutropeni	9 %	-	41 %
Ikke-hæmatologiske			
Fatigue	13 %	5 %	8 %
Kvalme	8 %	1 %	< 1 %
Diarré	6 %	3 %	7 %
Perifer neuropati	5 %	1 %	8 %
Nedsat appetit	4 %	< 1 %	-
Vægttab	2 %	-	-
Asteni (kræftsløshed)	8 %	3 %	3 %



Uønskede hændelser, n (%)	SelBorDex (n = 195)	CarDex (n = 463)	PomBorDex (n = 278)
Forstoppelse	0	< 1 %	3 %
Hoste	1 %	0	0
Søvnløshed	1 %	2 %	2 %
Rygsmærter	1 %	2 %	1 %
Pneumoni	12 %	-	8 %
Pyrexia	2 %	2 %	2 %
Katarakt (grå stær)	9 %	-	-
Opkastning	4 %	1 %	1 %
Perifert ødem	1 %	< 1 %	2 %
Dyspnø	1 %	5 %	3 %
Bronkitis	2 %	2 %	1 %
Øvre luftvejsinfektion	3 %	2 %	1 %
Febril neutropeni	-	-	-
Hypertension		9 %	-

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at der er forskellige bivirkningsprofiler for SelBorDex, CarDex og PomBorDex. Behandlingsvalget imellem de tre behandlingskombinationer vil i vid udstrækning basere sig på, hvorvidt patienten kan tåle bortezomib og hvilke bivirkninger patienten har oplevet på tidligere behandlinger.

Selinexor er det første lægemiddel med en virkningsmekanisme, der påvirker XPO-1, og dermed er der endnu ikke klinisk erfaring med at vurdere, om der er specifikke bivirkninger forbundet med lægemidlet, der er betydende for behandlingsvalget. Baseret på det forelæggende datagrundlag bør man især være opmærksom på infektioner og neuropati ved behandling med selinexor, da disse bivirkninger kan være alvorlige.

Medicinerådet vurderer overordnet, at sikkerheden ved behandling med SelBorDex, CarDex og PomBorDex er på samme niveau, selv om der er forskel på bivirkningsprofilerne.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er forskelle i studiepopulationerne (både imellem arme i BOSTON-studiet) og imellem de tre kliniske studier, som kan påvirke sammenligningen mellem studierne samt overførbareheden til dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at datagrundlaget kan anvendes til at estimere effektforskellene mellem behandlingerne.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med SelBorDex sammenlignet med henholdsvis PomBorDex og CarDex. Analysen er en omkostningsminimeringsanalyse, da alle tre lægemidler forventes at være lige effektive til den pågældende population af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst én tidligere behandling, som er refraktære for lenalidomid, og som ikke forventes at kunne behandles med en CD38-hæmmer.

Ligestillingen imellem SelBorDex, PomBorDex og CarDex er baseret på virksomhedens NMA, som beskrevet i afsnit 2.3.1, med udgangspunkt i den fælles komparator bortezomib i kombination med dexamethason. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4.

3.1 Analyseperspektiv

Virksomheden benytter et begrænset samfundsperspektiv og en livstidshorisont svarende til ca. 35 år, baseret på den gennemsnitlige alder for inkluderede patienter i BOSTON-studiet på ca. 65 år. Alle omkostninger og effekter, som forekommer efter år 1, diskonteres med 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender virksomhedens analyseperspektiv.

3.2 Model

Virksomheden benytter en partitioned survival model til modellering af inkrementelle omkostninger, som indeholder helbredsstadierne *Progressionsfri (PF)*, *progredieret (PD)* og *Død*. PF-stadiet er yderligere inddelt i *on/off treatment*, på baggrund af en antagelse om, at det ikke er alle progredierede patienter, som modtager aktiv behandling. Til at modellere tid i behandling vs. tid uden behandling benytter virksomheden *Time on treatment (ToT)*-data. Virksomheden benytter data for time-on-treatment fra BOSTON-studiet for lenalidomid-refraktære patienter på SelBorDex til at modellere effekten på OS, PFS og ToT for både SelBorDex, PomBorDex og CarDex. Dette er baseret på antagelsen om samme effekt på OS og PFS. Virksomheden benytter dermed udelukkende effekt på OS og PFS til at beregne omkostninger forbundet med behandling og ophold i



PF og PD-stadierne, da tiden i hvert stadie modelleres til at være den samme for alle inkluderede behandlinger.

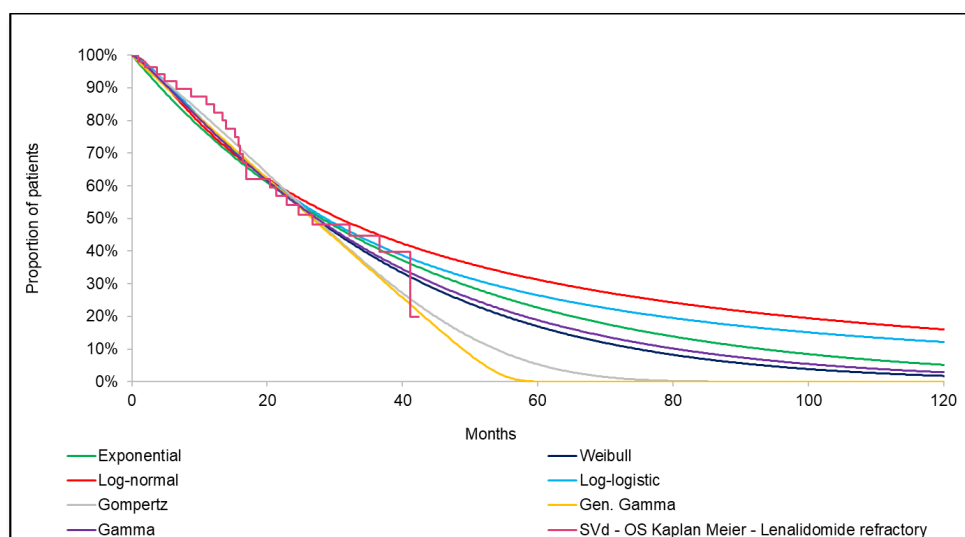
Som beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4 ekstrapolerer virksomheden effektdata fra BOSTON-studiet, og benytter en afhængig kurve for SelBorDex baseret på proportionelle hazards mellem kurverne for SelBorDex og BorDex fra BOSTON-studiet. Virksomheden argumenterer for at denne tilgang er mest meningsfuld på trods af, at BorDex ikke er inkluderet som komparator i den sundhedsøkonomiske analyse, idet BorDex indgår som afgørende led i virksomhedens netværkssmetaanalyse, hvori SelBorDex sammenlignes med PomBorDex og CarDex. Ansøger har muliggjort ekstrapolering af SelBorDex alene baseret på SelBorDex-armen i den sundhedsøkonomiske model, hvorved effektdata for alle de inkluderede behandlinger alene ekstrapoleres på baggrund af data for SelBorDex.

I BOSTON-studiet var overkrydsning tilladt for patienter som oplevede progression i BorDex-armen. Som beskrevet i afsnit 2.3.1 justeres OS herfor. Virksomheden har inkluderet følsomhedsanalyser, hvori OS ikke justeres, og hvori der ikke udføres re-censorering, for at undersøge analysens følsomhed overfor dette.

Virksomheden har justeret alle effektestimater for baggrunds dødelighed.

Ekstrapolering af OS

Virksomheden argumenterer for, at en gamma-fordeling den mest passende parametriske fordeling til ekstrapolering af OS-data. Virksomheden argumenterer for, at både log-normal samt log-logistisk fordeling vil medføre en urealistisk høj overlevelse (mere end 10 % i live efter 10 år), imens brug af Gompertz vil medføre en urealistisk lav overlevelse (0 % i live efter 10 år). Af de tilbageværende kurver vurderer virksomheden, at en gamma-fordeling har det bedste fit, og benytter derfor denne i sin hovedanalyse.



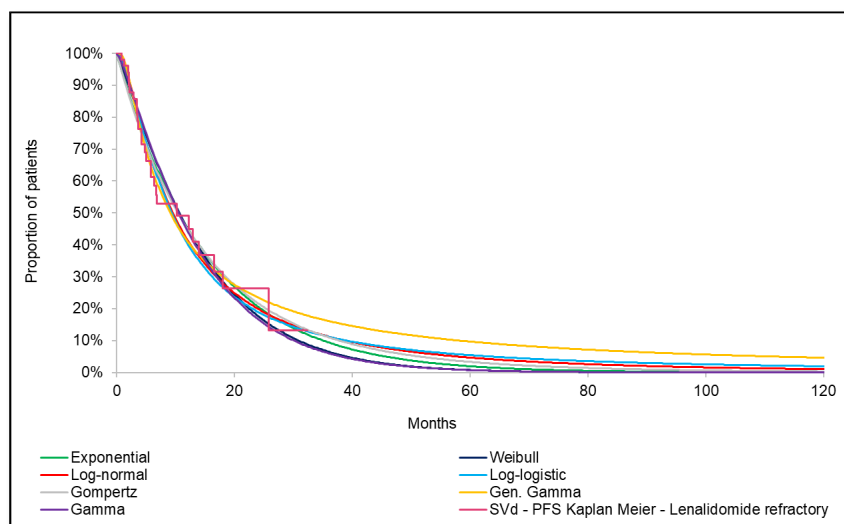
Figur 6. Ekstrapolering af OS-data fra BOSTON-studiet.

Ekstrapolering af PFS

Virksomheden vurderer, at der ikke er proportionelle hazards mellem Kaplan-Meier kurverne for SelBorDex og BorDex fra BOSTON-studiet, hvorfor PFS for alle inkluderede



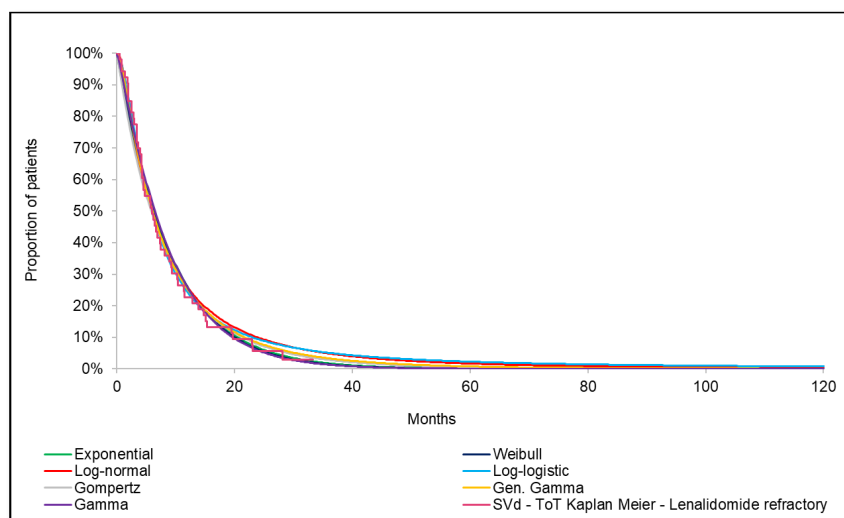
lægemidler modelleres på baggrund af uafhængig ekstrapolering af data for SelBorDex-armen. Virksomheden vurderer, at en log-normal fordeling giver det bedste statistiske fit målt ved både AIC og BIC, og benytter derfor denne fordeling til ekstrapolering af PFS for alle inkluderede lægemidler.



Figur 7. Ekstrapolering af PFS-data fra BOSTON-studiet.

Ekstrapolering af ToT

Virksomheden vurderer, at der er proportionelle hazards mellem SelBorDex og BorDex fra BOSTON-studiet, og modellerer derfor ToT på baggrund af dette. Virksomheden argumenterer for, at en log-logistisk fordeling har det bedste statistiske fit ved både AIC og BIC, og benytter derfor denne fordeling til ekstrapolering af ToT for alle inkluderede lægemidler.



Figur 8. Ekstrapolering af ToT-data fra BOSTON-studiet

Virksomheden vurderer, at de samlede inkrementelle omkostninger primært er afhængige af OS og ToT, og at disse effektparametre derfor er mest afgørende for analysens samlede resultat.



Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer på baggrund af virksomhedens Schoenfeld residualer og log cumulative hazard-plot, at det ikke er meningsfuldt at antage proportionelle hazards for henholdsvis OS og ToT. Medicinerådet udfører derfor sin hovedanalyse på baggrund af uafhængig modellering af effekt målt for SelBorDex i BOSTON-studiet for alle effektparametre.

Medicinerådet anvender ikke ansøgers tilgang til ekstrapolering af OS, PFS og ToT, men vurderer dog, for OS specifikt, at erfaringerne fra klinisk praksis ikke kan udelukke potentiel 10-års overlevelse på 12-15 % (svarende til log-logistisk eller log-normal fordeling) for patienter behandlet med SelBorDex.

De valgte fordelinger er fælles for begge behandlingsarme og dækker over gamma for OS, log-normal for PFS og log-logistisk for ToT.

Da OS er det mest afgørende effektparameter i estimeringen af inkrementelle omkostninger, undersøger Medicinerådet følsomheden af analysens samlede resultat, ved at benytte den log-normale fordeling som udgangspunkt for en følsomhedsanalyse, da denne fordeling også er klinisk plausibel.

Medicinerådet benytter virksomhedens tilgang til opdeling af PFS-stadiet afhængig af hvordan patienter tilbydes efterfølgende behandling. Såfremt patienter ophører grundet progression, vurderer Medicinerådet at efterfølgende behandling begynder hurtigst muligt derefter. Ophører man grundet bivirkninger og har god remission kan der for nogle patienter gå enkelte måneder inden efterfølgende behandling opstartes.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinerådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Virksomheden anvender DRG-takster fra 2024. Medicinerådet opdaterer disse til takster for 2025. Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for analysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Virksomheden har, jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Virksomheden har anvendt doser for SelBorDex, PomBorDex og CarDex som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og 2.2.3, og som præsenteret i Tabel 18. Virksomheden anvender det gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 1,85 m² fra BOSTON-studiet til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med bortezomib og carfilzomib.

Virksomheden anvender en RDI for SelBorDex på: 88,9 % for selinexor, 99 % for bortezomib og 100 % for dexamethasone, på baggrund af mediane RDI målt i BOSTON-studiet. For PomBorDex benytter virksomheden en RDI på: 85 % for pomalidomid, 80 % for bortezomib og 100 % for dexamethasone, på baggrund af mediane RDI målt i



OPTIMISMM-studiet. Sidst modellerer virksamheden RDI for CarDex med: 91 % for carfilzomib og 100 % for dexamethason, på baggrund af RDI målt i ENDEAVOR-studiet. Lægemidler anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse fremgår af Tabel 18.

Virksamheden inkluderer lægemiddelspild forbundet med administration af bortezomib og carfilzomib. Det vil sige, at virksamheden ikke antager, at det vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglas mellem patienterne, og den fulde omkostning for hætteglassene er derfor medregnet i analysen. Virksamheden har modelleret lægemiddelspildet ved at runde antal hætteglas op til nærmeste hele tal efter beregning af gennemsnitlig dosis.

Virksamheden inkluderer co-administration med oral ondansetron til SelBorDex-armen, og antager RDI på 100 % ved administration af 20 mg dagligt, til en samlet dagspris på 4 DKK.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender virksamhedens tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. I dansk klinisk praksis kan det variere fra dag til dag, hvorvidt mulighederne for at undgå medicinspild er opfyldt for administrationen af bortezomib og carfilzomib. Derfor finder Medicinerådet det relevant at undersøge konsekvenserne for analysens resultat, såfremt medicinspild ikke er inkluderet i modellen.

Medicinerådet udskifter derudover AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

Tabel 18. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (august, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakning	Dosis	SAIP [DKK]	Kilde
SelBorDex					
Selinexor	20 mg	20 stk.	100 mg én gang ugentligt	■	AmgroS
Bortezomib	3,5 mg	1 stk.	1,3 mg/m ² én gang ugentligt i fire uger, derefter én uges pause	■	AmgroS
Dexamethason	4 mg	100 stk.	20 mg to gange ugentligt	■	AmgroS
PomBorDex					
Pomalidomid	4 mg	14 stk.	4 mg dagligt i to uger, efterfulgt af én uges pause	■	AmgroS
Bortezomib	3,5 mg	1 stk.	1,3 mg/m ² én gang ugentligt i fire uger, derefter én uges pause	■	AmgroS
Dexamethason	4 mg	100 stk.	20 mg to gange ugentligt	■	AmgroS
CarDex					



Lægemiddel	Styrke	Pakning	Dosis	SAIP [DKK]	Kilde
Carfilzomib	30 mg	1 stk.	20 mg/m ² (maksimalt 44 mg) to fortløbende dage i første uge, derefter 56 mg/m ² (maksimalt 123 mg) to fortløbende dage ugentligt		Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	20 mg to gange ugentligt		Amgros

3.3.2 Administrationsomkostninger

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med IV og SC administration anvender virksomheden en DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender virksomhedens tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.3.3 Monitoreringsomkostninger

Virksomheden antager, at patienter går til regelmæssig ambulant opfølgning ved hæmatolog én gang månedligt. Virksomheden baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på NICEs vurdering af daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason [16]. Monitoreringen består af forskellige laboratorieprøver præsenteret i Tabel 3-4, og virksomheden anvender DRG-takster og labportal.dk til at estimere omkostningerne.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Virksomheden medregner omkostninger til blodprøver og laboratorieprøver, som forventes at være inkluderet i de anvendte DRG-takster. For at undgå dobbelttælling inkluderer Medicinerådet kun DRG-taksterne i hovedanalysen.

Medicinerådet anvender i øvrigt virksomhedens antagelser vedrørende frekvens til estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

Tabel 19. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets/virksomhedens hovedanalyse

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg ved hæmatolog	Én gang per måned	1.989	DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Måling af immunglobuliner	Hver 3. måned	901	https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp (NPU19825, NPU19795, NPU19814) Immunoglobulin M;P,



Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
		Immunoglobulin A;P, Immunoglobulin G;P

3.3.4 Bivirkningsomkostninger

Virksomheden har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis SelBorDex, PomBorDex og CarDex. Virksomheden anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra BOSTON-studiet for SelBorDex-armen, OPTIMISMM-studiet for PomBorDex-armen og ENDEAVOR-studiet for CarDex-armen med incidens på 5 % og derover. Virksomheden estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

Tabel 20. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets hovedanalyse, ugentlige sandsynligheder

Bivirkning	SelBor Dex	PomBo rDex	CarDex	Enhedsom kostning [DKK]	Kilde
Anæmi	0,13 %	0,20 %	0,09 %	2.111	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD592: Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel
Udmattelse	0,07 %	0,04 %	NR	5.103	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Katarakt	0,09 %	NR	NR	1.068	02MA01: Øvrige kontakter ved øjensygdomme, Diagnose: DH269 Grå stær UNS
Diarré	0,05 %	0,10 %	0,02 %	7.818	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK529B: Ikke-infektøs diaré UNS
Fatigue	0,11 %	0,12 %	0,04 %	5.103	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Febril neutropeni	0,004 %	NR	NR	2.111	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD709A: Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel



Bivirkning	SelBor Dex	PomBo rDex	CarDex	Enhedsom kostning [DKK]	Kilde
Hypertension	0,03 %	NR	0,08 %	1.183	05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DI109: Essentiel hypertension
Hypofosfatæmi	0,05 %	0,09 %	NR	1.847	10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE833A: Hypofosfatæmi
Leukopeni	0,004 %	NR	NR	2.111	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD728H: Leukopeni
Lymfopeni	0,03 %	NR	NR	2.111	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD728D: Lymfopeni
Infektion i nedre luftveje	0,02 %	NR	NR	1.311	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DJ189: Pneumoni UNS
Kvalme	0,06 %	0,01 %	NR	7.818	DRG 2024, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR119C: Opkastning
Neutropeni	0,07 %	0,60 %	0,01 %	2.111	DRG 2024, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD709A: Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel
Hyperglykæmi	0,02 %	0,13 %	NR	1.847	DRG 2024, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE162: Hypoglykæmi UNS
Perifær neuropati	0,04 %	0,12 %	0,12 %	1.582	DRG 2024, 21MA98: MDC21 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år: Diagnosis: DT983DD: Følgetilstand med neuropati efter kræftbehandling
Pneumoni	0,12 %	0,16 %	NR	1.311	DRG 2024, 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DJ189: Pneumoni UNS



Bivirkning	SelBor Dex	PomBo rDex	CarDex	Enhedsom kostning [DKK]	Kilde
Trombocytope ni	0,32 %	0,39 %	0,07 %	2.111	DRG 2024, 16MA98: MDC16 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD696: Trombocytopeni UNS

NR: Not Reported

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender virksomhedens tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger, men vurderer, at lymfopeni ikke kræver behandling og derfor udgår af sammenligningen.

3.3.5 Efterfølgende behandlinger

Virksomheden antager, at 77,4 % af patienter modtager efterfølgende behandling baseret på andelen af lenalidomid-refraktære patienter fra BOSTON-studiet, som modtog efterfølgende behandling efter progression. Virksomheden antager, at det er forskelligt hvilken efterfølgende behandling patienter modtager afhængig af deres initiale behandling, og benytter derfor forskellige fordelinger af efterfølgende behandling for behandlingsarmene. Virksomheden antager dog, at fordelingen af efterfølgende behandling for SelBorDex og PomBorDex-armene vil være den samme.

Virksomheden har ekskluderet efterfølgende behandlinger hvori daratumumab indgår, for at afspejle ansøgningen til patienter som er refraktære overfor anti-CD38-antistoffer. Virksomheden inkluderer dog lenalidomid i efterfølgende behandling, og argumenterer for, at dette følger dansk klinisk praksis, idet der ikke findes øvrig tilstrækkelig behandling for de pågældende patienter efter progression. Virksomheden har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvori lenalidomid ikke inkluderes i efterfølgende behandling.

Ansøgers estimerer til fordeling af efterfølgende behandling fremgår af Tabel 21.

Tabel 21. Fordeling af efterfølgende behandlingsregimer

Efterfølgende behandling	Proportion		
	SVd	PVd	Kd
Kemoterapi	26.4%	26.4%	31.91%
Elo	13.9%	13.9%	16.79%
EloTd	22.2%	22.2%	26.87%
IsaPd	13.9%	13.9%	16.79
Kd	28.5%	28.5%	0%
KRd	0%	0%	0%
Pd	59.7%	59.7%	72.22%



Rd	0%	0%	0%
VRd	0%	0%	0%
Total	164.6%	164.6%	164.6%

Forkortelser: Elo, Elotuzumab; EloTd, Elotuzumab, Thalidomid og Dexamethason; IsaPd, Isatuxumab, Pomalidomide og Dexamethason; Kd, Carfilzomib og Dexamethason; KRd, Carfilzomib, lenalidomid og Dexamethason, Pd, Pomalidomide og Dexamethason, Rd, Lenalidomid og Dexamethason; VRd, Bortezomib, lenalidomid og dexamethason. Kilde: Data on file.⁵⁵

Virksomheden antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for hver af de efterfølgende behandlinger er 9 måneder. Dette estimat er antaget på baggrund af NICES vurdering af DVD, hvori en 9-måneders behandlingslængde for efterfølgende behandling blev benyttet, da dette var den mediane overlevelse i de benyttede studier, og da man forventede, at patienterne blev behandlet til død.

Lægemedelspild for efterfølgende behandling beregnes på samme måde, som for den initiale behandling. Virksomheden anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Alle patienter, der er i stand til at modtage behandling, får en efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. Fordelingen af efterfølgende behandling afhænger af patientens tidligere behandlingslinjer samt graden af refraktæritet. Der kommer løbende nye behandlingsmuligheder til knoglemarvskræft hvilket gør det vanskeligt at estimere fordeling af efterfølgende behandlinger. Derfor er estimaterne usikre.

Medicinerådet anvender ansøgers fordeling, men fjerner andelen af patienter der efter PVd behandles med PV (sætter andelen lig 0 %), således at fordelingen af efterfølgende behandlinger bedre afspejler Medicinerådets vurdering af dansk klinisk praksis for patientgruppen. Nogle patienter vil derudover være kandidater til behandling med enten cilta-cel eller teclistamab, men Medicinerådet vurderer, at fordelingen af patienter er ens på tværs af behandlingsarmene, og derfor ikke ændrer på resultatet af analysen, hvorfor behandlingerne ikke inkluderes i omkostningsopgørelsen. Lægemidlerne der indgår i beregningen af efterfølgende behandling i Medicinerådets analyse er vist i Tabel 22.

Tabel 22. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (august, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Isatuxumab	20 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Elotuzumab	300 mg	1 stk.	■	Amgros
Thalidomid	50 mg	28 stk.	■	Amgros
Pomalidomid	4 mg	14 stk.	■	Amgros
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 40 ml	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cilta-cel	CAR-positive T-celler	1 dosis		Amgros
Teclistamab	90 mg/ml	1,7 ml		Amgros

Kun lægemidler der ikke tidligere er angivet med pris er præsenteret i tabellen. Carfilzomib og dexamethason fremgår af tabel 3-2. For omkostninger til kemoterapi har virksomheden antaget at BTD (bendamustin, thalidomid, dexamethason) er repræsentativ.

Medicinrådet har ekskluderet behandlingsregimer der indeholder lenalidomid, da Medicinrådet vurderer, at lenalidomid-refraktære patienter ikke vil modtage disse behandlinger i dansk klinisk praksis. Derudover vurderer Medicinrådet, at næsten alle patienter vil opstarte efterfølgende behandling umiddelbart efter behandlingsophør, eller efter ganske få måneder, uagtet årsag til behandlingsophør.

Medicinrådet er opmærksomme på, at det potentielt er misvisende at modellere 9 måneders efterfølgende behandling i den pågældende sag, da virksomheden samtidig modellerer en overlevelse med progredieret sygdom på ca. 19,5 måned. Givet, at efterfølgende behandlingstid har betydning for analysens resultat præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvori den efterfølgende behandling fortsætter i 19,5 måneder.

Medicinrådet anvender i øvrigt virksomhedens tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

3.3.6 Patientomkostninger

Virksomheden inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Virksomheden anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 152 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Virksomheden antager, at alle hospitalsbesøg, uanset årsag, har en samlet varighed af 3 timer inklusive transporttid.

Tabel 23. Patienters tidsforbrug i forbindelse med behandlings- og sygdomsaktiviteter anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Tidsforbrug [timer]	
Hospitalsbesøg	3 timer

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender virksomhedens tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



3.4 Opsummering af ændringer fra virksomhedens analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til virksomhedens oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 24.

Tabel 24. Forskelle mellem virksomhedens analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Virksomheden	Medicinrådet	Henvisning
DRG-takster anvendt	2024	2025	Afsnit 3.3
Omkostninger til laboratorietests i tillæg til DRG-takst vedr. ambulant kontrolbesøg	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.3.3
Omkostninger til håndtering af lymfopeni	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.3.4
Andel patienter som modtager efterfølgende behandling, ved progression eller behandlingsophør grundet intolerable bivirkninger	77 %	95 %	Afsnit 3.3.5
Patienter i efterfølgende behandling tilbydes behandlinger som er lenalidomid-holdige	Ja	Nej	Afsnit 3.3.5

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, SelBorDex og CarDex.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse i sammenligningen mellem selinexor + bortezomib + dexamethason (SelBorDex) mod carfilzomib + dexamethason (CarDex) fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	SelBorDex	CarDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	73.010	136.893	-63.883
Bivirkningsomkostninger	1.359	331	1.027
Monitoreringsomkostninger	80.436	80.436	0
Efterfølgende behandling	■	■	■



	SelBorDex	CarDex	Forskel
Patientomkostninger	17.771	17.771	0
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger	Beregnet med AIP: -223.735 DKK Beregnet med SAIP: ■		

3.5.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, SelBorDex og PomBorDex

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse i sammenligningen mellem selinexor + bortezomib + dexamethason (SelBorDex) mod pomalidomid + bortezomib + dexamethason (PomBorDex) fremgår af Tabel 26.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	SelBorDex	PomBorDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	73.010	88.335	-15.325
Bivirkningsomkostninger	1.359	2.040	-681
Monitoreringsomkostninger	80.436	80.436	0
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	17.771	17.771	0
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger	Beregnet med AIP: 307.478 DKK Beregnet med SAIP: ■		

3.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet fremhæver tre deterministiske følsomhedsanalyser, med henblik på, at præsentere ændringernes betydning for analysens resultater i sammenligningen mellem SelBorDex og CarDex samt PomBorDex. Herunder også, om resultaterne er robust overfor ændringer i parametre behæftet med usikkerhed.

Specifikt er undersøgt:

- Funktion til fremskrivning af OS, idet Medicinrådet ikke kan udelukke sandsynligheden for, at en større andel (15-20 %) vil være i live efter 10 år.



- Ekskludering af lægemiddelspild, idet lægemiddelspild forsøges undgået, men i praksis vil være præget af, hvordan behandlingen af de enkelte patienter er planlagt i klinikken, og derfor godt kan forekomme.
- Tid i efterfølgende behandling, idet denne kan variere afhængigt af patientens helbredstilstand, og samtidigt er antaget til 9 måneders varighed, til trods for en modelleret overlevelse på 19,5 måneder ved progredieret sygdom.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, SelBorDex vs. CarDex, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Funktion til fremskrivning af overlevelsesgevinst, SelBorDex	Log-normal funktion	Klinisk plausibelt, at en andel patienter (15-20 %) vil opnå 10-årig overlevelse med SelBorDex og efterfølgende behandling.	■
Lægemiddelspild	Spild forekommer	Forsøges undgået, men kan ikke altid udelukkes. Risiko for spild vil være afhængig af flere faktorer i klinikken.	■
Tid i efterfølgende behandling	Efterfølgende behandling i op til 19,5 måned	Modellering af OS for patienter der progredierer på SelBorDex er ca. 19,5 måneder.	■

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, SelBorDex vs. PomBorDex, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Funktion til fremskrivning af overlevelsesgevinst, SelBorDex	Log-normal funktion	Klinisk plausibelt, at en andel patienter (15-20 %) vil opnå 10-årig overlevelse med SelBorDex og efterfølgende behandling.	■
Lægemiddelspild	Spild forekommer	Forsøges undgået, men kan ikke altid udelukkes. Risiko for spild vil være afhængig af flere faktorer i klinikken.	■
Tid i efterfølgende behandling	Efterfølgende behandling i op til 19,5 måned	Modellering af OS for patienter der progredierer	■



på SelBorDex er ca. 19,5
måneder.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Virksomheden har antaget, at der vil være ca. 42 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med SelBorDex i den pågældende patientpopulation. Virksomheden har ikke angivet en kilde eller begrundelse for estimatet. Virksomheden antager ved anbefaling en stigende markedsandel over tid, på 30 %, 50 %, 60 %, og 65 % i henholdsvis år 1, 2, 3 samt 4 og 5. Virksomheden antager videre, at markedsandelen vil komme fra patienter, som i øvrigt ville modtage behandling med PomBorDex eller CarDex, hvor PomBorDex ved anbefaling antages at have 35 % markedsandel i år 1, og 25 % derefter. De resterende 35 % i år 1, 25 % i år 2, 15 % i år 3 og 10 % i år 4 og 5 vil modtage CarDex ved en eventuel anbefaling. Virksomheden antager ved en ikke-anbefaling, at fordelingen mellem PomBorDex og CarDex vil være tilsvarende forholdet mellem estimerne angivet i ovenstående.

Medicinerådets vurdering af virksomhedens budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender virksomhedens estimer med hensyn til antal patienter pr. år, som forventes at være kandidater til behandling med SelBorDex til den pågældende indikation.

Tabel 29. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
SelBorDex	13	21	25	27	27
CarDex	15	11	6		
PomBorDex	15	11	11	11	11
Anbefales ikke					
SelBorDex	0	0	0	0	0
CarDex	21	21	21	21	21
PomBorDex	21	21	21	21	21



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet vurderer at 42 patienter vil være kandidater til behandling med SelBorDex, og at op mod 27 patienter vil være i behandling ved år 5. Medicinrådet estimerer under de forudsætninger, at anvendelse af SelBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,9 mio. DKK i år 5.

Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total budgetkonsekvens	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2023 [internet]. [citeret 27. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://test25.rm.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/myelomatose/aarsrapporter/damyda-aarsrapport-2023.pdf>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
4. medicinrådets-beh-vejl-vedr-lægemidler-til-behandling-af-knoglemarvskræft-version-1-3-adlegacy.
5. European Medicines Agency. EMAs produktresume selinexor (nexpovio). EMA;
6. Harsløf M, Chanchiri I, Silkjær T, Frølund UC, Teodorescu EM, Nielsen KB, et al. Nationwide implementation of lenalidomide maintenance in multiple myeloma: A retrospective, real-world study. *eJHaem.* 2024;5(2):316–24.
7. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;396(10262):1563–73.
8. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(10):1327–37.
9. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology.* 2016;17(1):27–38.
10. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2019;19(8):522-530.e1.
11. Richardson P, Beksaç M, Oriol A, Lindsay J, Schjesvold F, Galli M, et al. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *European Journal of Haematology* [internet]. [citeret 26. februar 2025];n/a(n/a). Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.14365>



12. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):781–94.
13. European Medicines Agency. Pomalidomide produktresumé.
14. European Medicines Agency. Carfilzomib produktresumé.
15. European Medicines Agency. Bortezomib produktresumé.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA573]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft	
Forperson	Indstillet af
Anne Kærsgaard Mylin <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Anja Klostergaard (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
Carsten Helleberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Constance Eline Grandjean Poulsen <i>Specialist</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk