

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2025_088
Handelsnavn (virkestoff)	Darzalex (daratumumab)
Virkningsmekanisme	Daratumumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD38, et antigen som er overuttrykt på overflaten av myelomatosetumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Når daratumumab binder seg til CD38 på celler stimuleres flere signalveier i immunsystemet som fører til hemming av vekst av tumorceller og induksjon av tumorcellelyse.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 23.07.2025
Aktuell indikasjon	Darzalex som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med ulmende myelomatose som har høy risiko for å utvikle myelomatose.
Dosering	Subkutan formulering til injeksjon, 1800 mg: Kur 1-2: Ukentlig Kur 3-6: Hver andre uke Kur 7-39: Hver fjerde uke 1 Kur = 28 dager (4 uker).
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Johnson & Johnson Innovative Medicine (J&J)
Bakgrunn	Indikasjonsutvidelse. J&J ønsker metodevurdering av en subpopulasjon under godkjent indikasjon der man benytter en strengere definisjon av «høy risiko» sykdom.
Begrunnelse i forslag	Definisjonen av «høy risiko» benyttet i den pivotale studien for indikasjonsutvidelsen (AQUILA-studien) ble av norske klinikere konsultert av J&J ikke ansett som relevant for norsk kontekst, da den ble vurdert som altfor bred. Likevel ble det påpekt at den observerte overlevelsesgevinsten (OS) i studien, indikerer at enkelte pasienter kan ha nytte av tidlig behandling. Klinikere anbefalte derfor å benytte den strengere Mayo-stratifiseringsmodellen fra 2018 (20/2/20-kriteriene) for å identifisere pasienter med reell høy risiko. Anmodningen gjelder derfor først og fremst pasienter med høy risiko SMM basert på Mayo 2018 kriteriene. Dette utgjør 158 (40 %) av de totalt 390 pasientene i ITT populasjonen fra studien.
Preliminær PICO ¹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon. Subgruppeanalyser basert på andre definisjoner av høyrisiko sykdom enn i den kliniske studien kan være relevante, slik også J&J løfter, og kan leveres som supplement. I: Daratumumab brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale.

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

	C: Aktiv monitorering. O: Overlevelse, progresjonsfri overlevelse, helse relatert livskvalitet, ressursbruk.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Indikasjonsutvidelsen for den aktuelle indikasjonen er basert på en internasjonal, randomisert, kontrollert fase III-studie (AQUILA-studien) som sammenlignet subkutan daratumumab (n=194) med aktiv overvåking (n=196) hos pasienter med høy risiko ulmende myelomatose. Aktiv overvåking anses som en relevant komparator for norsk klinisk praksis, og studien vurderes å utgjøre et egnet datagrunnlag for en metodevurdering med tilhørende helseøkonomisk analyse. I anmodningen fra J&J fremheves en subgruppe av den totale studiepopulasjonen, der en strengere definisjon av høy-risiko sykdom benyttes (Mayo 2018 / «20/2/20»-modellen). DMP vurderer at det er knyttet usikkerhet til relevansen av definisjonen av høyrisiko-populasjonen i AQUILA-studien sammenlignet med dagens kliniske praksis. I AQUILA-studien ble høyrisiko sykdom definert basert på en kombinasjon av risikofaktorer identifisert gjennom flere ulike risikoklassifiseringsmodeller som var anerkjent på tidspunktet studien ble designet (2015: Rajkumar 2015-, Mayo 2008- og PETHEMA-kriteriene). Siden den gang har Mayo-kriteriene blitt oppdatert (Mayo 2018), noe som har resultert i en mer restriktiv definisjon av høyrisiko sykdom. Mayo 2018 («20/2/20»-modellen) er trolig den mest brukte og validerte kliniske risikomodellen i forskning på høyrisiko ulmende myelomatose, og baserer seg på tre målbare parametere: M-protein, forholdet mellom frie lette kjeder og benmargsplasmakomponent. Det er denne modellen J&J benytter som grunnlag for den foreslåtte subpopulasjonen. Videre har IMWG 2020-kriteriene blitt introdusert, og disse utgjør trolig den mest anerkjente standarden i dagens kliniske praksis. Disse kriteriene oppdaterer tidligere modeller ved å integrere både kliniske parametere og cytogenetiske/biologiske markører, og skal således være egnet for kliniske beslutninger og tidlig intervensjon. IMWG 2020 risikostratifisering vil kreve noe mer omfattende genetisk og bildemessig screening enn det som gjøres rutinemessig i norsk praksis for ulmende myelomatose. Forskjellen mellom de historiske kriteriene som ble brukt i AQUILA-studien og de mer moderne kriteriene som benyttes i dag, innebærer at studiepopulasjonen ikke fullt ut samsvarer med pasientene som vil behandles i norsk klinisk praksis. Dette skaper usikkerhet knyttet til overførbarheten av studiens resultater til dagens målpopulasjon. Subgruppeanalyser basert på andre definisjoner av høyrisiko sykdom kan derfor være relevante for å belyse den eksterne validiteten av studieresultatene. Det påpekes imidlertid at slike analyser er post-hoc og basert på et begrenset antall pasienter. Videre er de ikke justert for type I-feil og randomiseringen var ikke stratifisert basert på ulike risikomodeller. Resultatene fra slike analysene må derfor tolkes med forsiktighet.

Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved godkjent indikasjon. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse. DMP mener en metodevurdering bør ta utgangspunkt i den totale ITT populasjonen fra studien. Den aktuelle subpopulasjonen løftet fram av J&J anses relevant, og kan belyses gjennom tilleggsanalyser. Ulike subpopulasjoner relevante for den helseøkonomiske analysen vil imidlertid være gjenstand for vurdering som del av utredningen ved en eventuell metodevurdering.
---	---

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	