

NOTAT TIL BESTILLERFORUM / BESLUTNINGSFORUM

Til:	Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	01.09.2026

Oppdatering av ID2021_029

Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL)-amyloidose

Bakgrunn for saken

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) (tidligere Statens legemiddelverk) ferdigstilte 20.12.2023 en metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse for aktuelt oppdrag. På bakgrunn av denne metodevurderingen og prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, ble det i Beslutningsforum for nye metoder tatt følgende beslutning 22.04.2024:

1. Dagens etablerte praksis med behandling med daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason videreføres midlertidig til behandling av voksne med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL)-amyloidose.
2. Det er høy usikkerhet om behandlingen er kostnadseffektiv og beslutningen skal revurderes når det foreligger oppdaterte data fra ANDROMEDA-studien i løpet av 2024.
3. Når det foreligger modne overlevelsesdata fra ANDROMEDA-studien bes leverandøren å sende inn oppdatert dokumentasjon.
4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Ad punkt 2 og 3 i beslutningen, har leverandør Johnson & Johnson 03.03.2026 levert oppdaterte kliniske data til Sekretariatet for Nye metoder. DMP vil her oppsummere disse og gi en vurdering av hva DMP anser som hensiktsmessig prosess videre i saken.

Kort fra den gjennomførte metodevurderingen

Darzalex (daratumumab) fikk markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonsutvidelsen 21.05.2021, og hovedstudien som lå til grunn for EMAs vurdering var ANDROMEDA-studien (også omtalt som AMY3001). Studien var en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, der daratumumab (som subkutan formulering) i kombinasjon med bortezomib, syklofosamid og deksametason (D-VCd) ble sammenliknet med behandling med bortezomib, syklofosamid og deksametason (VCd) alene hos pasienter med nydiagnostisert systemisk AL-amyloidose.

Totalt 388 pasienter ble randomisert, 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. VCd ble gitt i seks sykluser i begge behandlingsarmer, mens behandling med daratumumab fortsatte (som monoterapi etter seks sykluser) fram til sykdomsprogresjon, oppstart av etterfølgende behandling eller i maksimalt 24 sykluser (ca. 2 år) fra første dose med studiebehandling. Det primære effektendepunktet var hematologisk komplett respons (HemCR)-rate. Sekundære effektendepunkter var bl.a. betydelig organforverring progresjonsfri overlevelse (MOD-PFS)¹, tid til hematologisk respons og totaloverlevelse (OS).

Effektresultater (preliminære) er oppsummert i Tabell 1.

¹ Et komposittendepunkt bestående av endestadiums hjerte- eller nyresvikt, hematologisk progresjon eller død.

Tabell 1: Effektnesultater fra ANDROMEDA-studien (median oppfølging på 11,4 måneder)²

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	p-verdi
Hematologisk komplett respons (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Svært god partiell respons (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Partiell respons (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologisk VGPR eller bedre (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Betydelig organforverring progresjonsfri overlevelse (MOD-PFS), risikoforhold med 95 % KI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-syklofosfamid-deksametason, VCd = bortezomib-syklofosfamid-deksametason, KI = konfidensintervall.

^a Alle resultater fra den planlagte analysen etter en median oppfølging på 11,4 måneder basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c MOD-PFS definert som hematologisk progresjon, betydelig organ (hjerne eller nyre)-forverring eller dødsfall.

^d Nominell p-verdi fra invers sannsynlighetsvekting log-rank test.

ANDROMEDA-studien viste en statistisk signifikant bedring i HemCR hos pasienter behandlet med D-VCd (53 %) sammenliknet med VCd (18 %). Hos respondere var mediantid til HemCR 60 dager (variasjon: 8-299 dager) i D-VCd-armen og 85 dager (variasjon: 14-340 dager) i VCd-armen, med en median oppfølging på 11,4 måneder. Mediantid til VGPR eller bedre var 17 dager (variasjon: 5-336 dager) i D-VCd-armen og 25 dager (variasjon: 8-171 dager) i VCd-armen. Median varighet av HemCR var ikke nådd i noen av behandlingsarmene.

Data for totaloverlevelse (OS) var svært umodne, og ved siste datakutt i mai 2021, med median 25,8 måneders oppfølging, var det observert totalt 79 dødsfall, 34 (17 %) i D-VCd-armen og 45 (23 %) i VCd-armen. Ved dette foreløpig siste datakuttet var HemCR-raten økt til 59,5 % for D-VCd-armen og 19,2 % for VCd-armen (oddsratio: 6,03; 95 % KI: 3,80-9,58; $P < 0,0001$)³.

Oppdatert effektdokumentasjon

DMP har mottatt oppdaterte (endelige) studiedata fra den nå avsluttede kliniske studien ANDROMEDA. Disse resultatene er publisert⁴ og er også presentert i den gjeldende preparatomtalen til Darzalex (daratumumab).

Ved det siste/endelige datakuttet (17.04.2024) hadde 124 av 193 behandlete pasienter (64 %) i D-VCd-armen fullført to års behandling med daratumumab. De vanligste årsakene til seponering av studiebehandling i D-VCd-armen var død (23 pasienter), mottak av etterfølgende behandling (17 pasienter) og uønskede medisinske hendelser (11 pasienter). Median behandlingsvarighet i D-VCd-armen var 21,3 måneder (spredning: 0,03-26,7) og 5,3 måneder (spredning: 0,03-7,3) i VCd-armen.

Ved dette siste/endelige datakuttet og en median oppfølging på 61,4 måneder, var de samlede HemCR-ratene uendret fra det som ble rapportert ved det tidligere datakuttet i mai 2021, som nevnt over (59,5 % i D-VCd-armen og 19,2 % i VCd-armen). HemCR-rater ved ulike tidspunkt var også høyere i D-VCd-armen sammenliknet med VCd-armen (ITT-populasjon) (hhv. 50,3 % vs. 14,0 % ved 6 måneder, 47,7 % vs. 12,4 % ved 12 måneder, 47,2 % vs. 12,4 % ved 24 måneder og 44,6 % vs. 9,3 %

² Preparatomtale: Darzalex (daratumumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) 2026. Tilgjengelig fra: [Darzalex, INN-daratumumab](https://darzalex.inn-daratumumab)

³ Comenzo R, Palladini G, Kastiris E, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, et al. Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. *Blood* 2021;138(Supplement 1):159-.

⁴ Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Amyloidosis: ANDROMEDA Final Survival Analysis. *Blood* 2026 May 12: blood.2025032099. doi: 10.1182/blood.2025032099. Epub ahead of print. PMID: 42118698. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42118698/>

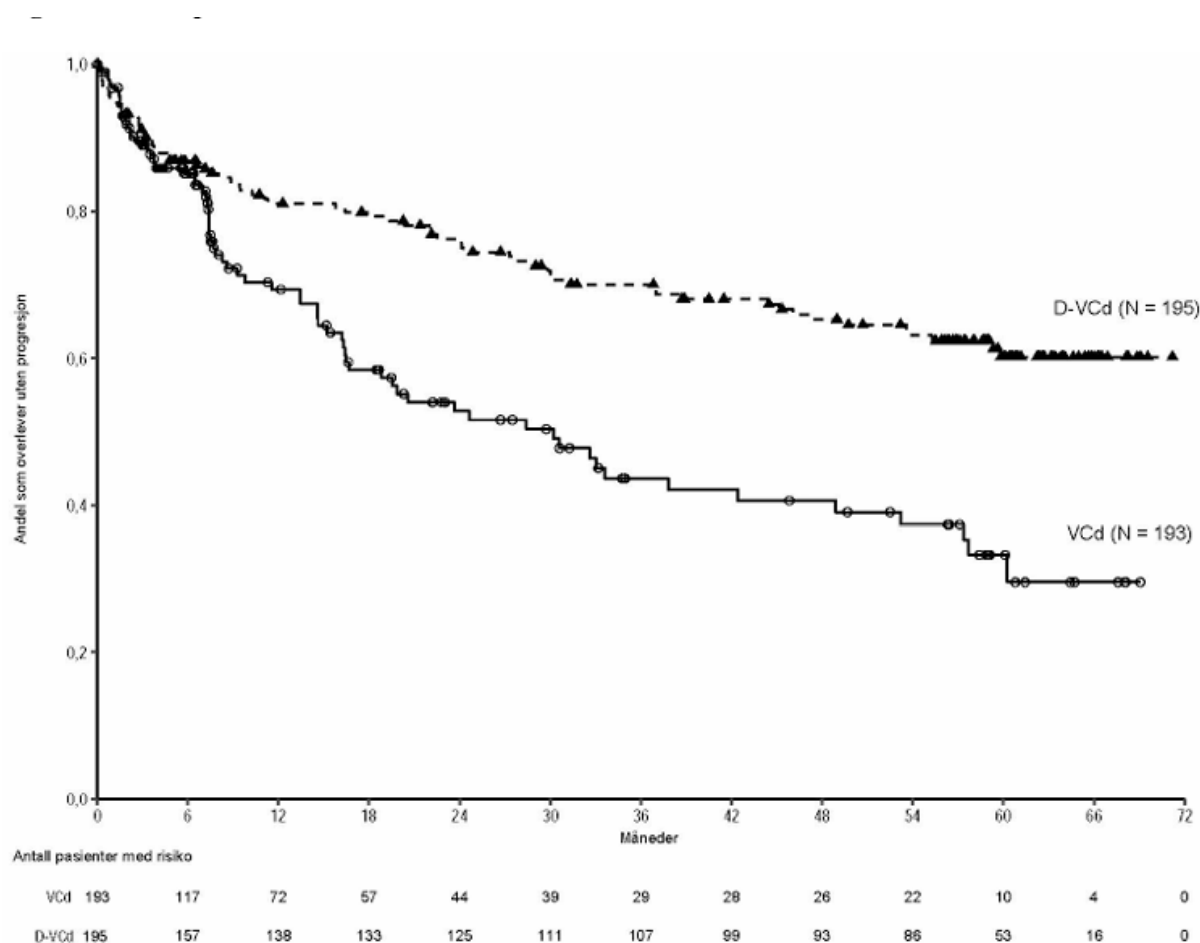
ved 36 måneder; $P < 0,0001$). Blant respondere var mediantid til HemCR kortere i D-VCd-armen (67,5 dager [spredning: 8,0-879,0]) sammenliknet med VCd-armen (85,0 dager [spredning: 14,0-617,0]). Median varighet av HemCR ble ikke nådd i de to behandlingsarmene.

Resultater fra en MOD-PFS-analyse etter en median oppfølging på 61,4 måneder, viste forbedring i MOD-PFS for pasienter i D-VCd-armen sammenliknet med VCd-armen. Risikoforholdet (HR) for MOD-PFS var 0,44 (95 % KI: 0,31-0,63; $p < 0,0001$). Median MOD-PFS ble ikke nådd i D-VCd-armen og var 30,2 måneder i VCd-armen.

Kaplan-Meier-estimert 60 måneders (5 års) MOD-PFS-rate var 60 % (95 % KI: 52-67) i D-VCd-armen og 33 % (95 % KI: 23-44) i VCd-armen.

Figur 1 viser Kaplan-Meier-kurver for MOD-PFS i ANDROMEDA-studien fra det siste/endelige datakuttet (17.04.2024).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for MOD-PFS i ANDROMEDA-studien (Kilde: preparatomtalen til Darzalex)



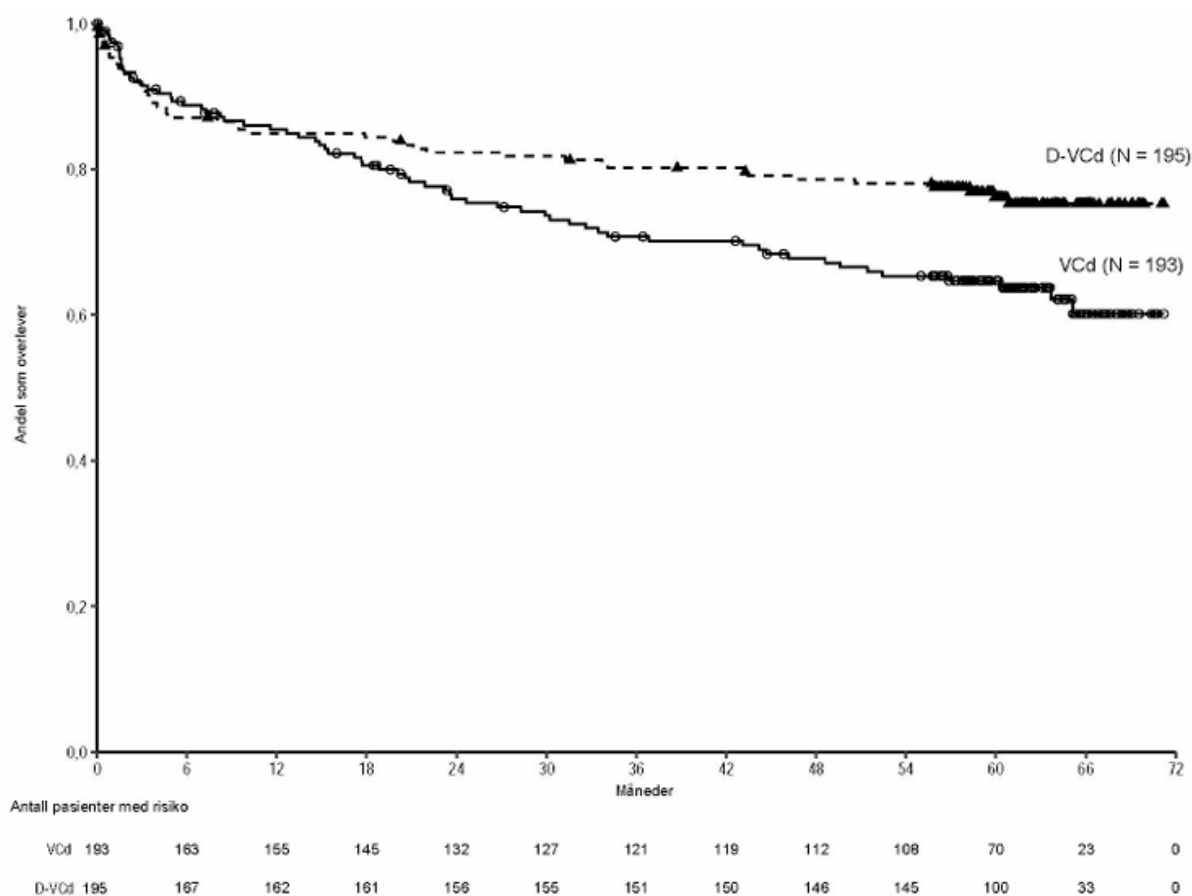
Etter en median oppfølging på 61,4 måneder ble det observert totalt 112 dødsfall, 46 (24 %) i D-VCd-armen og 66 (34 %) i VCd-armen. Median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsarmene.

Imidlertid var hasardratio for OS på 0,62 (95 % KI: 0,42-0,90), med en p-verdi på 0,0121 (krysset den prespesifiserte grenseverdien på 0,0163).

Estimert 60 måneders (5-års) OS-rate var 76 % (95 % KI: 69-82) i D-VCd-armen og 65 % (95 % KI: 57-71) i VCd-armen.

Figur 2 viser Kaplan-Meier-kurver for OS i ANDROMEDA-studien fra det siste/endelige datakuttet (17.04.2024).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for OS i ANDROMEDA-studien (Kilde: preparatomtalen til Darzalex)



Blant pasientene i studien var det 50/193 pasienter (26 %) som mottok minst én etterfølgende behandling i D-VCd-armen og 115/188 pasienter (61 %) i VCd-armen. Blant disse var det 82/115 pasienter (71 %) som mottok daratumumab som etterfølgende behandling i VCd-armen. Hasardratio for OS blir påvirket av dette og er på 0,82 (95 % KI: 0,50-1,35) dersom man sammenlikner D-VCd-armen med pasienter i VCd-armen som mottok daratumumab som etterfølgende behandling.

Totalt var det 17/193 pasienter (9 %) i D-VCd-armen og 27/188 pasienter (14 %) i VCd-armen som mottok etterfølgende behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Det ble for øvrig observert en positiv sammenheng mellom å oppnå HemCR og forbedret MOD-PFS og OS uavhengig av hvilken behandling som ble gitt, med en hasardratio for MOD-PFS på 0,30 (95 % KI: 0,19-0,47) og en hasardratio for OS på 0,41 (95 % KI: 0,23-0,72) ved 6-måneders «landmark» analyse.

Dagens behandling og pasientanslag

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, som også omhandler AL-amyloidose (sist oppdatert i juni 2026)⁵. Ifølge retningslinjene skal alle pasienter med symptomatisk, systemisk AL-amyloidose behandles. Behandling av amyloidose retter seg mot den underliggende plasmacelle/B-celle neoplasien, med mål om å raskt redusere produksjonen av klonale lett kjeder for å forhindre ytterligere fall i organfunksjon, og på sikt bedring av organfunksjon. Anbefalt førstelinjebehandling til alle pasienter med AL-amyloidose er kombinasjonsregime med daratumumab, syklofosamid, bortezomib

⁵ Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 10.06.2026). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram>

og deksametason (D-CVd) (ev. som dosejustert/-reduisert regime avhengig av grad av organ-dysfunksjon). Dette gjelder både som induksjonsbehandling før høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og til pasienter som ikke er kandidater for HMAS. For pasienter som ikke behandles med autolog stamcelletransplantasjon anbefales behandling med 6 sykluser D-CVd etterfulgt av månedlig daratumumab-behandling (monoterapi) i inntil totalt 24 måneder (4-ukers syklusregimer). Anbefalingene er basert på resultater i ANDROMEDA-studien.

I handlingsprogrammet er det anført at det per i dag ikke er grunnlag for å rutinemessig anbefale vedlikeholdsbehandling til pasienter med AL-amyloidose uten ledsagende myelomatose, og det er ikke avklart om daratumumab etter HMAS gir noen tilleggsgevinst.

DMPs vurdering

Ved tidspunktet for vår tidligere metodevurdering (desember 2023) forelå preliminnære data fra ANDROMEDA-studien (siste datakutt mai 2021), som viste at tillegg av daratumumab til VCd-regimet gir høyere responsrater hos pasienter med nydiagnostisert systemisk AL-amyloidose.

De oppdaterte/endelige effektdataene (datakutt april 2024), med en median oppfølging på 61,4 måneder, viste at de samlede HemCR-ratene (primært effektendepunkt) var uendret fra det som ble rapportert ved det tidligere datakuttet i mai 2021, med en statistisk signifikant forskjell til fordel for D-VCd-regimet (59,5 % i D-VCd-armen og 19,2 % i VCd-armen; oddsratio: 6,03; 95 % KI: 3,80-9,58; $P < 0,0001$). HemCR-rater ved ulike tidspunkt (6, 12, 24 og 36 måneder) var også vesentlig høyere i D-VCd-armen sammenliknet med VCd-armen. Videre var mediantid til HemCR blant respondere noe kortere i D-VCd-armen (67,5 dager) sammenliknet med VCd-armen (85,0 dager), men med betydelig individuell spredning. Median varighet av HemCR ble ikke nådd i de to behandlingsarmene.

Overlevelsesdata var svært umodne ved det tidligere datakuttet i mai 2021, med en median oppfølging på 25,8 måneder, og det ble ikke gjort analyser på totaloverlevelse (OS). Etter en median oppfølging på 61,4 måneder, viste resultater fra en MOD-PFS-analyse en forbedring for pasienter i D-VCd-armen sammenliknet med VCd-armen. Kaplan-Meier-estimert 60 måneders (5 års) MOD-PFS-rate var 60 % i D-VCd-armen og 33 % i VCd-armen.

OS-data må fortsatt betraktes som umodne etter en median oppfølging på 61,4 måneder, og median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsarmene. Imidlertid var hasardratio for OS på 0,62 (95 % KI: 0,42-0,90), med en p-verdi på 0,0121. Estimert 60 måneders (5-års) OS-rate var 76 % i D-VCd-armen og 65 % i VCd-armen.

En relativt høy andel av pasientene i studien mottok minst én etterfølgende behandling; 26 % i D-VCd-armen og 61 % i VCd-armen, og blant disse var det 71 % som mottok daratumumab som etterfølgende behandling i VCd-armen. Hasardratio for OS blir påvirket av dette, og var på 0,82 (95 % KI: 0,50-1,35) for sammenlikningen av D-VCd-armen med pasienter i VCd-armen som mottok daratumumab som etterfølgende behandling. Overførbarheten av denne situasjonen til norsk klinisk praksis er imidlertid mindre relevant, ettersom daratumumab ikke har markedsføringstillatelse eller er innført til slik andrelinjebehandling.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med daratumumab (i kombinasjon med VCd) i ANDROMEDA-studien. Resultater fra det siste/endelige datakuttet er presentert i den gjeldende preparatomtalen til Darzalex (daratumumab), og informasjon i denne forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til daratumumab.

Bestillerforum bestilte opprinnelig en kostnad-nytte-vurdering for D-VCd til behandling av ny-diagnostisert AL-amyloidose. Den kliniske dokumentasjonen på behandling med D-VCd til aktuell indikasjon hadde høy grad av usikkerhet rundt relativ effekt av D-VCd sammenliknet med (tidligere) standardbehandling over tid. Dette fordi oppfølgingstiden ved siste datakutt i studien var relativt kort og det var ikke dokumentert en signifikant effekt på hverken livskvalitet eller overlevelse. D-VCd var (og er fortsatt) eneste behandling til AL-amyloidose som har dette som godkjent indikasjon. Behandlingen var på det tidspunktet anbefalt i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer og var allerede tatt i bruk til alle pasienter med nydiagnostisert AL-amyloidose i norsk klinisk praksis.

Det foreligger nå oppdaterte data fra ANDROMEDA-studien, og oppfølgingstiden fra ANDROMEDA-studien er nå vesentlig lengre enn det som var tilfellet ved den tidligere gjennomførte metodevurderingen. Resultatene fra den siste og endelige analysen støtter opp under de preliminnære effektresultatene, og viser at den relative effekten av D-VCd vs. VCd holder seg over tid. Som beskrevet over, må imidlertid OS-data fortsatt betraktes som umodne til tross for den lengre oppfølgingstiden. Men ANDROMEDA-studien er nå avsluttet og vil derfor ikke kunne bidra med

ytterligere overlevelsesdata. D-VCd er anbefalt i det nasjonale handlingsprogrammet og er tatt i bruk i norsk klinisk praksis som standard førstelinjebehandling til alle pasienter med nydiagnostisert AL-amyloidose gjennom flere år. Samlet sett vurderer DMP at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en ny metodevurdering for daratumumab (Darzalex) til denne aktuelle indikasjonen.

Direktoratet for medisinske produkter, 01.09.2026

Elisabeth Bryn
enhetsleder