Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Daratumumab (Darzalex)

I kombinasjon med lenalidomid, bortezomib og deksametason (DVRd) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

ID2025_078

09.10.2026

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson Innovative Medicines (heretter J & J). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av kombinasjonsbehandlingen i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_078: Daratumumab (Darzalex), bortezomib og lenalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Johnson & Johnson Innovative Medicines (heretter J & J)
Preparat	Darzalex
Virkestoff	Daratumumab
ATC-kode	L01FC01
Aktuell indikasjon	Godkjent indikasjon: I kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Indikasjon for aktuell subpopulasjon, relevant for denne metodevurderingen: Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) for behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).
Virkningsmekanisme	Daratumumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD38-proteinet, som uttrykkes på overflaten av myelomceller. Bindingen hemmer vekst av tumorceller og fører til celledød gjennom flere immunologiske mekanismer, blant annet komplementavhengig cytotoksisitet (CDC), antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC) og antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP). I tillegg har daratumumab immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons.

Dosering (iht. produktomtale)	Subkutan injeksjon av daratumumab (1800 mg). Administrasjon (28-dagers sykluser): DVRd induksjon (syklus 1-4): ukentlig i syklus 1-2, annenhver uke i syklus 3-4 Avbrudd for høydosekjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon DVRd konsolidering (syklus 5-6): annenhver uke D-R vedlikehold (syklus 7+): hver fjerde uke Behandlingen gis til sykdomsprogresjon. Daratumumab kan seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Ved nydiagnostisert myelomatose skilles det mellom pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt og ikke aktuelt. For transplantasjonsaktuelle pasienter (målpopulasjonen for denne metodevurderingen) er det per i dag ikke innført noen CD38-baserte regimer i første linje i Norge. Det er (i tillegg til den foreliggende metodevurderingen), bestilt en metodevurdering for isatuksimab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (IVRd) til induksjonsbehandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt (ID2026_013). DMP har ikke mottatt dokumentasjon fra firma. For ikke-transplantable pasienter er derimot to CD38-baserte regimer innført i Nye metoder og tatt i bruk i norsk klinisk praksis: trippelregimet daratumumab, lenalidomid og deksametason (DRd), samt kvadrupelregimet IVRd: Innføringen av disse regimene hos ikke-transplantable pasienter har skjedd på grunnlag av forenklede prosesser. DRd ble besluttet innført i 2024 uten en fullstendig gjennomgang av den helseøkonomisk analysen (ID2019_079). Bakgrunnen var at komparatorarmen i MAIA-studien (Rd) ikke ble vurdert som relevant for norsk klinisk praksis, hvor VRd allerede var etablert som standardbehandling, samtidig som indirekte sammenligninger mellom DRd og VRd ble vurdert som for usikre til å gi robuste estimater for kostnadseffektivitet. Innføringen var knyttet til en pris-volum-avtale og etablerte CD38-basert behandling som førstelinjestandard i denne pasientgruppen. IVRd ble besluttet innført i 2025 på grunnlag av et prisnotat (ID2024_072), ettersom en ytterligere metodevurdering i liten grad ble vurdert å tilføre ny beslutningsrelevant informasjon. Dette skyldtes blant annet at DRd allerede var etablert som standardbehandling, og at tillegg av bortezomib, etter generisk konkurranse, ble vurdert å kunne gi en sannsynlig mergevinst til en begrenset merkostnad. Godkjent indikasjon for DVRd inkluderer ikke-transplantable pasienter. I konkurransebestemmelsene for onkologi-anbudet for CD-38 antistoffer fremgår

	det at daratumumab og isatuksimab kan sammenlignes med hverandre når de brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Daratumumab i kombinasjonen DVRd er imidlertid per i dag ikke vurdert i Nye Metoder for ikke-transplantable, og således ikke innført. Basert på innspill fra medisinske fageksperter er allikevel DVRd i utstrakt bruk. Basert på beslutningshistorikken beskrevet over vurderes det ikke som hensiktsmessig å evaluere den helseøkonomiske modellen fra J & J for HMAS-aktuelle pasienter. Prioriteringskriteriene belyses i stedet gjennom en samlet, deskriptiv vurdering av dokumentert klinisk effekt, alvorlighet og ressursbruk. Den pivotale PERSEUS-studien viste at mereffekten av daratumumab i kombinasjon med VRd hos HMAS-aktuelle pasienter er i samme størrelsesorden som effekten observert ved bruk av et CD38-antistoff i kombinasjon med VRd hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter, men med punktestimater som gjennomgående viser en numerisk større relativ effekt hos HMAS-aktuelle pasienter. Videre synes legemiddelkostnaden for daratumumab per pasient over et 5-årsforløp å være på om lag sammen nivå i for de to pasientgruppene. Det understrekes at sammenstillingen av effekt og kostnader er deskriptiv og ikke en indirekte behandlingssammenligning. Studiene omfatter ulike pasientpopulasjoner, behandlingsstrategier, CD38-antistoffer og oppfølgingstider. Sammenstillingen er ment å inngå i beslutningsgrunnlaget for vurdering av innføring i den aktuelle indikasjonen, og gir ikke grunnlag for å konkludere med lik behandlingseffekt. J & J har i anmodningen indikert at den eksisterende pris-volum avtalen kan justeres for å inkludere målpopulasjonen for denne metodevurderingen.

Sykdom

Nydiagnostisert multippelt myelom kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)	
Om sykdommen	Myelomatose (også kjent som multippelt myelom (MM), benmargskreft) er en alvorlig og kronisk form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Myelomatose kan føre til benmargssvikt der produksjonen av viktige antistoffer og blodceller er hindret. Pasientene kan ha betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Prognosen har bedret seg betydelig de siste årene som følge av nye behandlingsmuligheter, men sykdommen regnes fortsatt som uhelbredelig, og de fleste pasienter vil oppleve tilbakefall. For pasienter som er aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, er målet i første linje å oppnå dyp og langvarig respons samt forlenge progresjonsfri og total overlevelse.
Pasientgrunnlag i Norge	J & J estimerer at 143 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) i aktuell indikasjon. Dette forutsetter en markedsandel på 100 %.

Behandling i norsk klinisk praksis	Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av myelomatose er vanligvis omtalt i Handlingsprogram for Maligne blodsykdommer fra Helsedirektoratet, men kapitlet om Myelomatose er p.t. avpublisert i påvente av nødvendige oppdateringer. Det foreligger et handlingsprogram publisert på legeforeningens nettsider, sist oppdatert i februar 2026.Behandling av pasienter med nydiagnostisert multippelt myelom (MM) kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) følger dette handlingsprogrammet. VRd er angitt som standard induksjons og konsolideringsbehandling, etterfulgt av lenalidomid vedlikeholdsbehandling.

Helseøkonomisk analyse

DMP har ikke vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra J & J, og presenterer i stedet en kostnadsanalyse. Kostnadsanalysen tyder på at den estimerte legemiddelkostnaden for daratumumab per pasient over et 5-årsforløp er om lag på samme nivå for HMAS-aktuelle pasienter og ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Kostnadsvurderingen er utelukkende basert på legemiddelkostnadene for daratumumab, forenklede antagelser og antagelser om MRD-styrt seponering av daratumumab i den aktuelle pasientpopulasjonen. Analysen gir dermed ikke i seg selv grunnlag for å vurdere forskjellene i totale behandlingskostnader eller kostnadseffektivitet mellom DVRd og alternative behandlingsregimer, men kan inngå som del av det samlede beslutningsgrunnlaget.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

En kostnadsanalyse er vurdert som tilstrekkelig i denne indikasjonen (se kap. 1.1.3). Utgangspunktet for denne tilnærmingen er at CD38-antistoff i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (+/- bortezomib) allerede er innført til ikke-HMAS-aktuelle pasienter (DRd og IVRd). I foreliggende metodevurdering vurderes nytte og ressursbruk ved bruk av DVRd hos HMAS-aktuelle pasienter opp mot nytte og ressursbruk forbundet med allerede innført behandling for ikke-HMAS-aktuelle pasienter.

Det er gjort en vurdering av relativ effektgevinst ved tillegg av CD38-antistoff i ikke-HMAS-aktuelle sammenliknet med HMAS-aktuelle pasienter. Vurderingen baserer seg i hovedsak på de tre pivotale studiene for de to indikasjonene: PERSEUS (DVRd hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose (NDMM) aktuelle for HMAS); CEPHEUS (DVRd hos pasienter med NDMM ikke-aktuelle for HMAS) og IMROZ (IVRd hos pasienter med NDMM ikke aktuelle for HMAS). Behandlingsvarighet hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter er basert på MAIA studien (DRd hos pasienter med NDMM ikke aktuelle for HMAS), da DMP ikke har hatt tilsvarende data fra de andre studiene. Studiene inkluderer ulike pasientpopulasjoner (mtp. transplantasjonsegnethet, alder, komorbiditet), med ulik prognose og behandlingsforløp. De har i tillegg ulik behandlingsstrategi (MRD styrt vs. ikke-MRD styrt vedlikeholdsbehandling) og ulik oppfølgingstid. Det er imidlertid ikke en indirekte sammenligning av absolutte effekter på tvers av intervensjonsarmene som er relevant, men den relative behandlingseffekten av å legge til et CD38-antistoff til VRd induksjon (dvs. DVRd) etterfulgt av R vedlikehold (dvs. DR) sammenlignet med VRd induksjon etterfulgt av R vedlikehold alene.

Alle tre studiene hadde et randomisert, kontrollert design, noe som gir et godt grunnlag for å vurdere relativ effektstørrelse innenfor hver studie. Resultatene viser en relativ effektgevinst ved tillegg av CD38-antistoff på tvers av studiene. For progresjonsfri overlevelse observeres en hasard ratio (HR) på henholdsvis 0,42, (95 % konfidensintervall (KI): 0,30–0,59, 0,55 (95 % KI 0,39–0,78) og 0,60 (95 % KI: 0,41 - 0,88) for

PERSEUS (primært datakutt), CEPHEUS og IMROZ. Tilsvarende rapporteres en HR for total overlevelse (OS) på 0,73 (95 % KI: 0,47–1,14, primært datakutt, PERSEUS), 0,84 (95 % KI: 0,57 – 1,24, CEPHEUS) og 0,78 (99,97 % KI: 0,41–1,48, IMROZ). Komplett respons med negativ minimal restsykdom (MRD negativ CR) er også numerisk bedre i HMAS-aktuell populasjon med et punktestimat for odds ratio (OR) på 3,4 (primært datakutt, PERSEUS), 2,35 (CEPHEUS) og 1,8 (IMROZ).

I sluttfasen med ferdigstilling av rapporten, fikk DMP tilgang til oppdaterte data fra PERSEUS-studien. Den oppdaterte analysen har en median oppfølgingstid på 81,3 måneder (6,8 år), sammenlignet med 47,5 måneder i primæranalysen. Resultatene er fortsatt i favør av DVRd med en HR på 0,35 (95 % KI 0,26–0,46) for PFS og 0,57 (95 % KI, 0,40–0,81) for OS, samt en OR for total MRD-negativ CR på 3,4.

Sikkerhetsprofilen er overordnet sammenlignbar på tvers av studiene. Tillegg av CD38-antistoff til VRd er særlig assosiert med økt forekomst av hematologisk toksisitet, spesielt nøytropeni, samt infeksjoner. Det ble ikke identifisert nye sikkerhetssignaler ved tillegg av CD38-antistoff i aktuell pasientpopulasjon.

Samlet sett tyder tilgjengelige data på at mereffekten av daratumumab i kombinasjon med VRd hos HMAS-aktuelle pasienter er i samme størrelsesorden som effekten observert ved bruk av CD38-antistoff i kombinasjon med VRd hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Punktestimatene viser imidlertid gjennomgående en numerisk større relativ effekt hos HMAS-aktuelle pasienter. Den absolutte helsegevinsten i et livstidsperspektiv vil også avhenge av andre faktorer slik som alder, komorbiditet og sykdomsprognose.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for induksjons- og konsolideringsfasen med daratumumab er om lag 875 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Videre koster vedlikeholdsbehandlingen med daratumumab rundt 55 000 NOK per måned. Behandlingen gis til sykdomsprogresjon. Daratumumab kan seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en eldre metodevurdering av lenalidomid som vedlikeholdsbehandling for pasienter med myelomatose i 1. linje etter HMAS (1), beregnet DMP at disse pasientene, uten ytterligere behandling, hadde et absolutt prognosetap (APT) på omtrent 14 kvalitetsjusterte leveår (QALY). Lenalidomid som vedlikeholdsbehandling bidrar til å redusere prognosetapet med omtrent 2 QALYs. Det absolutte prognosetapet for pasientene i denne metodevurderingen kan derfor forventes å være lavere enn det som tidligere er rapportert i metodevurderingen av lenalidomid. Det er også verdt å merke seg at disse beregningene er basert på den eldre EQ-5D-3L-tariffen.

Alvorlighetsgrad for ikke-HMAS-aktuelle pasienter er ikke tidligere beregnet. I metodevurderingen av DRd for denne pasientpopulasjonen påpekte DMP at den estimerte APT-en på 6,2 QALYs kunne være overestimert, ettersom sammenligningsgrunnlaget var en behandling (Rd) som ble vurdert som suboptimal sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Samlet sett foreligger det usikkerhet knyttet til tidligere estimater av alvorlighetsgrad, både som følge av eldre tariffgrunnlag og valg av sammenligningsalternativer. HMAS-aktuelle pasienter er yngre enn ikke-HMAS-aktuelle, noe som isolert sett taler for en høyere alvorlighet. Samtidig har HMAS-aktuelle bedre prognose med dagens standardbehandling. J & J estimerer i sin hovedanalyse en APT på ca. 7 QALYs for

den pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen. Analysen og estimatet er ikke validert av DMP.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk daratumumab ved behandling av nydiagnostiserte myelomatosepasienter som er egnet for HMAS vil være om lag 476 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 150 pasienter årlig vil starte behandling med daratumumab og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:
Det foreligger usikkerhet både knyttet til sammenlignbarheten av den relative behandlingseffekten og til de inkrementelle kostnadene ved tillegg av CD38-antistoff til VRd hos henholdsvis HMAS-aktuelle og ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Primært er denne usikkerheten knyttet til at sammenligningen baseres på resultater fra separate studier gjennomført i ulike pasientpopulasjoner, med ulike behandlingsstrategier, ulike CD38-antistoffer og ulik oppfølgingstid.

Forskjeller i pasientpopulasjon og prognostiske faktorer mellom studiene forventes i hovedsak å påvirke den absolutte behandlingseffekten. Det kan imidlertid ikke utelukkes at populasjonene også skiller seg med hensyn til effektmodifiserende faktorer for tillegg av CD38-antistoff til VRd, noe som kan påvirke den relative behandlingseffekten. Det foreligger i tillegg usikkerhet knyttet til hvorvidt den observerte relative effektforskjellen opprettholdes over tid, da dataene fortsatt er noe umodne for tid-til-hendelse endepunkter i alle studiene. Denne usikkerheten er størst for PERSEUS, som benytter en MRD-styrt vedlikeholdsstrategi hvor daratumumab kan seponeres hos pasienter med vedvarende MRD-negativitet.

De observerte relative effektstørrelsene er likevel i samme størrelsesorden på tvers av studiene, men med punktestimater som gjennomgående viser en numerisk større relativ effekt hos HMAS-aktuelle pasienter. DMP vil imidlertid påpeke at dette er en deskriptiv sammenstilling av relative effektestimater fra separate studier, og ikke en indirekte behandlingssammenligning. Sammenstillingen er ment å inngå i beslutningsgrunnlaget for vurdering av innføring i den aktuelle indikasjonen, og gir ikke grunnlag for å konkludere med lik behandlingseffekt. Helsegevinsten forbundet med tillegg av CD 38 antistoff til VRd i disse to populasjonene (HMAS aktuelle og ikke-HMAS aktuelle) i et livstidsperspektiv vil dessuten også avhenge av andre faktorer slik som alder, komorbidtet, sykdomsprognose, påfølgende behandlinger og livskvalitet.

Når det gjelder inkrementelle kostnader, er det usikkerhet knyttet til behandlingsvarigheten av daratumumab i de to populasjonene. For HMAS-aktuelle pasienter er det usikkert hvor lenge pasienter som ikke oppnår vedvarende MRD-negativitet, vil fortsette behandlingen. For ikke-HMAS-aktuelle pasienter er behandlingsvarigheten estimert med utgangspunkt i MAIA-studien, fremfor IMROZ- eller CEPHEUS-studiene. IMROZ og CEPHEUS vurderes som mer relevante med hensyn til behandlingsregime, ettersom disse studiene undersøker CD38-antistoff i tillegg til en trippelbehandling, mens MAIA evaluerte daratumumab i kombinasjon med Rd. DMP hadde imidlertid ikke tilgang til data på tid på behandling fra CEPHEUS og IMROZ. I tillegg har MAIA-studien lengre oppfølgingstid og dermed et mer modent datagrunnlag for estimering av behandlingsvarighet. Ettersom tillegg av bortezomib forventes å gi lengre progresjonsfri overlevelse, og dermed lengre tid på behandling, er det sannsynlig at MAIA underestimerer behandlingsvarigheten i den ikke-HMAS-aktuelle populasjonen, hvor VRd etterfulgt av Rd per i dag er standardbehandling.

Videre kan forskjeller i senere behandlingsforløp påvirke kostnadseffektiviteten hos de to populasjonene. Yngre og friskere (HMAS-aktuelle) pasienter kan i større grad forventes å motta flere behandlingslinjer,

inkludert kostbare behandlinger som CAR-T-celleterapi og bispesifikke antistoffer. Etterfølgende behandling kan derfor ha større betydning for den inkrementelle kostnaden hos HMAS-aktuelle enn hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Samtidig kan bedre progresjonsfri overlevelse utsette etterfølgende behandling, slik at kostnadene påløper senere. Videre kan lengre totaloverlevelse gi funksjonell kur, ved at pasienter dør av andre årsaker før behov for etterfølgende behandling oppstår. Den samlede effekten av etterfølgende behandling på de inkrementelle kostnadene er derfor usikker, og disse er ikke hensyntatt i metodevurderingen.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 6

Helseøkonomisk analyse 7

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 7

Innholdsfortegnelse **11**

Liste over tabeller **13**

Liste over figurer **14**

Logg **15**

Forkortelser **17**

1. Bakgrunn **20**

1.1 Oversikt over oppdraget 20

1.1.1 Intervensjon 21

1.1.2 Oppdragsramme 21

1.1.3 Endring av oppdragsrammen 22

1.2 Nydiagnostisert myelomatose der pasienten kvalifiserer for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) 23

1.3 Behandling av nydiagnostisert myelomatose kvalifisert for ASCT i norsk klinisk praksis 24

1.4 Forventet plassering av daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) i behandlingsalgoritmen 24

2. Klinisk evidensgrunnlag **25**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 25

2.2 Oversikt over relevante studier 25

2.3 Oversikt over PICO for PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ 30

2.3.1 Pasientpopulasjon 30

2.3.2 Intervensjon og komparator 32

2.3.3 Kliniske utfallsmål 35

2.3.4 Uønskede medisinske hendelser 36

2.4 Påfølgende behandling 38

3. Økonomisk analyse **39**

3.1 Legemiddel- og behandlingskostnader 39

3.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 41

3.3 Kostnadsanalyse 42

4. Budsjettkonsekvenser 44
Referanser 46
Appendiks 1: Oversikt over godkjente indikasjoner 47
Appendiks 2: Oversikt over resultater fra PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ 48
PERSEUS (8) 48
Pasientpopulasjon 48
Relativ effekt 49
Uønskede medisinske hendelser 51
CEPHEUS-studien (9) 51
Pasientpopulasjon 51
Relativ effekt 53
Uønskede medisinske hendelser 55
IMROZ-studien (10) 56
Pasientpopulasjon 56
Relativ effekt 57
Uønskede medisinske hendelser 59
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 60
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent 61

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder. 21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen. 22
Tabell 3. Oversikt over studier relevante for metodevurderingen. 26
Tabell 4. Oversikt over viktige pasientkarakteristikker i PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ studiene. 31
Tabell 5. Doseringsfrekvens for CD-38 antistoff slik anbefalt i SPC og i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider hos HMAS aktuelle- og ikke-aktuelle pasienter med nydiagnostisert multippelt myelom. 32
Tabell 6. Oppsummering av tilgjengelige data på behandlingsvarighet fra CEPHEUS, IMROZ og MAIA. .. 34
Tabell 7. Oversikt over kliniske utfallsmål i PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ studiene. Oppdaterte data er markert med grå overstryking. 35
Tabell 8. Oversikt over uønskede medisinske hendelser i PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ studiene. 37
Tabell 9. Legemiddelkostnaden for daratumumab. Priser med maksimal AUP uten mva. 40
Tabell 10. Doseringsplanen og kostnaden for daratumumab hos den aktuelle pasientpopulasjonen. 40
Tabell 11. Doseringsplanen for daratumumab hos pasienter som IKKE er aktuelle for ASCT (fra godkjent preparatomtale). 40
Tabell 12. Vektet gjennomsnittskostnad per HMAS-aktuell pasient, år 1-5. Priser med maksimal AUP uten mva. 41
Tabell 13. Vektet gjennomsnittskostnad per ikke-HMAS-aktuell pasient, år 1-5. Basert på bl.a. tid på behandling i MAIA-studien. 42
Tabell 14. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Darzalex til behandling av nydiagnostisert myelomatose aktuell for HMAS (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 44
Tabell 15. Baselinekarakteristikker for ITT populasjonen i PERSEUS studien. 48

Liste over figurer

Figur 1. Kaplan-Meier (KM)-estimater for tid-til-seponering av daratumumab (i DVRd-armen, rød linje) og lenalidomid (i både DVRd- og VRd-armene, svarte og blå linjer). Tid-til-seponering er regnet fra start av vedlikeholdsfasen. Kilde: Innsendt dokumentasjon. 33
Figur 2. Pasientandel og årlig kostnadsutvikling for daratumumab for behandling av HMAS-aktuelle (tranplant) og ikke-HMAS-aktuelle pasienter (ikke-transplant). Venstre Y-akse viser vektet kostnad per pasient per år (søylene). Høyre Y-akse viser pasientandelen (linjene) fra 0 til 100 %. X-akse viser år 1 til 5. 43
Figur 3. Kumulative, diskonterte legemiddelkostnader over tid for behandling med daratumumab hos HMAS-aktuelle pasienter aktuelle og ikke-HMAS-aktuelle-pasienter (basert på MAIA-studien). Legemiddelpriser med maksimal AUP uten mva. 43
Figur 4. Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse (ITT analyse settet). 50
Figur 5. Kaplan-Meier plot for total overlevelse (OS) (ITT analyse settet). 50
Figur 6. Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse (ITT analyse settet, datakutt 07-05.2024). 54
Figur 7. Kaplan-Meier plot for total overlevelse (OS) (ITT analyse settet). 54
Figur 8. Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse (ITT analyse settet, datakutt 26.09.2023). 58
Figur 9. Kaplan-Meier plot for total overlevelse (ITT analyse settet, datakutt 26.09.2023). 58

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	23-10-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	08-12-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-03-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-03-2026
Saken tildelt saksutreder(e)	22-04-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-06-2026
Rapport ferdigstilt	09-10-2026
Total tid hos DMP[1]	193 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	37 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**156 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	23 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Martin Paulson	Helse Sør-Øst
Øyvind Hjertner	Helse Midt-Norge
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Helga Haugom Olsen	Utredningsleder	Overlege
Angeliki Louiza Politi	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til validering av data, tekstforbedring, oppsummeringer og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ADCC	Antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet
ADCP	Antistoffavhengig cellulær fagocytose
AIC	Akaikes informasjonskriterium
ALT	Alaninaminotransferase
ANC	Absolutt nøytrofiltall
APT	Absolutt prognosetap
ASA	Acetylsalisylsyre
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AST	Aspartataminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCMA	B-cellemodningsantigen
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BlenVd	Belantamab + bortezomib + deksametason
CAR-T	Kimær antigenreseptor-T-celleterapi
CD38	Cluster of Differentiation 38
CDC	Komplementavhengig cytotoksisitet
CR	Komplett respons
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D	Daratumumab
del(17p)	Delesjon av kromosomområde 17p
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Varighet av respons
DR	Daratumumab + lenalidomid
DRd	Daratumumab + lenalidomid + deksametason
DVRd	Daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået

EORTC QLQ-C30	Livskvalitetsskjema fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Core 30
EORTC QLQ-MY20	Livskvalitetsskjema for myelomatose fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPd	Elotuzumab + pomalidomid + deksametason
EQ-5D	Standardisert instrument for måling av helserelatert livskvalitet
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions, 3 nivåer
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions, 5 nivåer
FEV1	Forsert ekspiratorisk volum i første sekund
FISH	Fluorescens in situ-hybridisering
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
HP	Handlingsprogrammet for myelomatose publisert på legeforeningens nettsider
HR	Hasardratio
IA	Interimanalyse
ID	Identifikasjonsnummer
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Uavhengig vurderingskomité
IRd	Isatuksimab + lenalidomid + deksametason
IsaKd	Isatuksimab + karfilzomib + deksametason
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenøs
IVRd	Isatuksimab + bortezomib + lenalidomid + deksametason
IVRd	Isatuksimab + bortezomib + lenalidomid + deksametason
J & J	Johnson & Johnson Innovative Medicines
Kd	Karfilzomib + deksametason
KI	Konfidensintervall

KI	Kunstig intelligens
KM	Kaplan-Meier
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeid
LVEF	Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
MM	Multippelt myelom
MRD	Minimal restsykdom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NDMM	Nydiagnostisert multippelt myelom
NGS	Neste generasjons sekvensering
NOK	Norske kroner
OR	Odds ratio
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PCd	Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametason
Pd	Pomalidomid + deksametason
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS2	Tid til progresjon eller død på neste behandlingslinje
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QT	QT-intervall
R	Lenalidomid
RCT	Randomisert kontrollert studie
Rd	Lenalidomid + deksametason
RDI	Relativ doseintensitet
RHF	Regionalt helseforetak
R-ISS	Revised International Staging System
ROB	Risiko for systematiske skjevheter

SAE	Alvorlig bivirkning
SC	Subkutan
sCR	Stringent komplett respons
SD	Standardavvik
SLR	Systematisk litteraturgjennomgang
SPC	Preparatomtale
t(14;16)	Translokasjon mellom kromosom 14 og 16
t(4;14)	Translokasjon mellom kromosom 4 og 14
TEAE	Behandlingsutløste bivirkninger
Tec	Teclistamab
TIE	Ikke aktuell for transplantasjon
TTD	Tid til behandlingsstopp
TTR	Tid til respons
ULN	Øvre normalgrense
VRd	Bortezomib + lenalidomid + deksametason

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av J & J.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Daratumumab (Darzalex)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	I kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose (oppdatert etter godkjenning av daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) for pasienter med nydiagnostisert multippelt myelom som ikke er kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon). Opprinnelig indikasjon: Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) for induksjon og konsolidering, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med daratumumab og lenalidomid (DR) for pasienter med nydiagnostisert multippelt myelom som er kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for daratumumab	Daratumumab er godkjent i en rekke indikasjoner innen multippelt myelom. Se egen tabell for oversikt.
Virkningsmekanisme	Daratumumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD38-proteinet, som uttrykkes på overflaten av myelomceller. Bindingen hemmer vekst av tumorceller og fører til celledød gjennom flere immunologiske mekanismer, blant annet komplementavhengig cytotoksisitet (CDC), antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC) og antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP). I tillegg har daratumumab immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons.
Dosering ved relevant indikasjon	Subkutan injeksjon av daratumumab (1800 mg). Administrasjon induksjon og konsolidering (28-dagers sykluser): DVRd induksjon (syklus 1-4): ukentlig i syklus 1-2, annenhver uke i syklus 3-4 Abrudd for høydosekjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon DVRd konsolidering (syklus 5-6): annenhver uke Bortezomib: 1,3 mg/m² (subkutan) dag 1, 4, 8, 11 hver syklus Lenalidomid: 25 mg (peroralt) dag 1-21 i hver syklus Deksametason: 40 mg (peroralt) dag 1-4 og dag 9-12 hver syklus. Vedlikeholdsbehandling (minimum 24 måneder): Daratumumab: 1800 mg (subkutan) én gang hver fjerde uke Lenalidomid: 10 mg daglig (peroralt) de første 3 månedene, med mulighet for å øke til 15 mg daglig avhengig av toleranse, inntil sykdomsprogresjon eller intoleranse. Behandlingen gis til sykdomsprogresjon. Daratumumab kan seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder. Det er noe avvik mellom godkjent dosering av bortezomib, lenalidomid og deksametason, samt bruken av høstekur og HMAS og doseringen angitt i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider (2)).

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 23.10.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon hos HMAS-aktuelle pasienter. Indikasjonen er imidlertid oppdatert, slik at den også omfatter indikasjonsutvidelsen til pasienter som ikke er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_078: Daratumumab (Darzalex), bortezomib og lenalidomid I kombinasjon med deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype	Kostnadsanalyse og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon ved bestillingstidspunktet.	3.3
Intervensjon	Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) induksjon og konsolidering, etterfulgt høydosebehandling og autolog stamcellestøtte (HMAS) og deretter daratumumab + lenalidomid vedlikeholdsbehandling.	3.4
Komparator	Bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) induksjon og konsolidering, etterfulgt av HMAS og deretter lenalidomid vedlikeholdsbehandling.	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

En kostnadsanalyse er vurdert som tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene i aktuell indikasjon opp mot allerede innført behandling (se Kap. 1.1.3 under). Kostnadsberegninger for pasientpopulasjonen denne metodevurderingen gjelder er basert på data fra en randomisert, kontrollert, åpen fase 3 studie (PERSEUS). PERSEUS-studien sammenligner effekt og sikkerhet av induksjons- og konsolideringsbehandling med daratumumab subkutan formulering i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med daratumumab i kombinasjon med lenalidomid (DR), med behandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid (R), hos pasienter som er 70 år eller yngre med nydiagnostisert myelomatose kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Ved nydiagnostisert myelomatose skilles det mellom pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt og ikke aktuelt. For transplantasjonsaktuelle pasienter (målpopulasjonen for denne metodevurderingen) er det per i dag ikke innført noen CD38-baserte regimer i første linje i Norge, men i tillegg til den foreliggende metodevurderingen, er det bestilt en metodevurdering av isatuksimab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (IVRd). DMP har ikke mottatt dokumentasjon fra leverandør (ID2026_013). For ikke-transplantable pasienter er derimot to CD38-baserte regimer innført i norsk klinisk praksis: trippelregimet daratumumab, lenalidomid og deksametason (DRd), samt kvadrupelregimet IVRd.

Innføringen av disse regimene hos ikke-transplantable pasienter har skjedd på grunnlag av forenklede prosesser. DRd ble besluttet innført i 2024 uten full helseøkonomisk analyse (ID2019_079). Bakgrunnen var at komparatorarmen i MAIA-studien (Rd) ikke ble vurdert som relevant for norsk klinisk praksis, hvor VRd allerede var etablert som standardbehandling, samtidig som indirekte sammenligninger mellom DRd og VRd ble vurdert som for usikre til å gi robuste estimater for kostnadseffektivitet. Innføringen var knyttet

til en pris-volum-avtale og etablerte CD38-basert behandling som førstelinjestandard i denne pasientgruppen.

IVRd ble besluttet innført i 2025 på bakgrunn av et prisnotat (ID2024_072). Bestillerforum vurderte at ytterligere metodevurdering i liten grad ville tilføre ny beslutningsrelevant informasjon, blant annet fordi DRd allerede var etablert standardbehandling, og fordi tillegg av bortezomib ble vurdert å gi sannsynlig mereffekt til begrenset merkostnad etter generisk konkurranse.

DVRd har markedsføringstillatelse for samme målpopulasjon (ikke-transplantable). I konkurransebestemmelsene for onkologi-anbudet for CD-38 antistoffer fremgår det at daratumumab og isatuksimab kan sammenlignes med hverandre når de brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Daratumumab i kombinasjonen DVRd er imidlertid per i dag ikke vurdert i Nye Metoder system, og således ikke innført. Basert på innspill fra medisinske fageksperter er allikevel DVRd i utstrakt bruk.

Basert på beslutningshistorikken beskrevet over, vurderes det at en evaluering av den helseøkonomiske modellen fra firma for transplantable pasienter ikke er hensiktsmessig. Prioriteringskriteriene belyses i stedet gjennom en samlet, deskriptiv vurdering av dokumentert klinisk effekt, alvorlighet og ressursbruk.

Den pivotale PERSEUS-studien viste en relativ effektstørrelse i samme størrelsesorden som det som er observert ved behandling med et CD38-antistoff i kombinasjon med VRd hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter i CEPHEUS og IMROZ, med punktestimater som gjennomgående viser en større relativ effekt i PERSEUS. Videre synes legemiddelkostnaden for daratumumab per pasient over et 5-årsforløp å være på om lag sammen nivå i de to pasientgruppene.

1.2 Nydiagnostisert myelomatose der pasienten kvalifiserer for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)

Myelomatose (også kalt multippelt myelom (MM) eller benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen, der de danner mange små svulster (multiple myelomer) (3). Plasmaceller er modne B-celler spesialisert for produksjon av antistoffer (immunglobuliner), en viktig del av kroppens immunforsvar. Ukontrollert vekst av en bestemt type plasmaceller fortrenger normal benmarg og bryter ned benvev. Dette leder til benbrudd, hyperkalsemi og benmargssvikt, med resulterende høy infeksjonsrisiko og anemi. I tillegg kan nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er således de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen (3, 4).

Myelomatose er ikke kurabelt og hensikten med behandling er å bremse sykdommen, lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge livet. I løpet av de siste tiårene har det tilkommet en rekke nye behandlingsalternativer, og median overlevelse er betydelig forlenget (5). Progresjonsfri overlevelse har en tendens til å forverres med hver påfølgende behandlingslinje, ettersom pasientene blir refraktære til de ulike legemidlene.

Ved nydiagnostisert multippelt myelom vurderes pasienter ut fra alder, komorbiditet og funksjonsnivå med hensyn til om de er kandidater for høydosebehandling med melfalan og autolog stamcellestøtte (HMAS). Hos transplantasjonsaktuelle pasienter er behandlingsmålet å oppnå dyp og varig respons samt forlenget overlevelse.

Pasientanslag
Ifølge Kreftregisteret ble det registrert 627 nye tilfeller det siste året (6), 370 menn og 257 kvinner. Sykdommen forekommer hovedsakelig hos eldre personer, og median alder ved diagnosetidspunktet er rundt 70 år.

De medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen, anslår at drøyt 150 pasienter årlig vil falle inn under indikasjonen nydiagnostisert multippelt myelom kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon i Norge, og dermed kunne være aktuelle for behandling med DVRd. Anslaget er basert på tall fra undersøkelsen «Multiple Myeloma in Central Norway» fra 2025, der det er registrert om lag 500 behandlingskrevende tilfeller hvorav 31% fikk HMAS (7). Noen yngre pasienter under 65 år vil kunne velge å utsette HMAS til andre linjes behandling på grunn av en økt risiko for sekundær malignitet etter HMAS. Det er usikkert hvor stor andel disse pasientene utgjør, men andelen vil trolig reduseres hvis den omsøkte metoden innføres.

1.3 Behandling av nydiagnostisert myelomatose kvalifisert for ASCT i norsk klinisk praksis

Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av myelomatose er vanligvis omtalt i Handlingsprogram for Maligne blodsykdommer fra Helsedirektoratet, men kapitlet om Myelomatose er p.t. avpublisert i påvente av nødvendige oppdateringer. Det foreligger et handlingsprogram publisert på legeforeningens nettsider, sist oppdatert i februar 2026 (2).Hos pasienter med nydiagnostisert multipelt myelom som er aktuelle for ASCT, anbefales et behandlingsforløp bestående av induksjonsbehandling, stamcellehøsting, høydose kjemoterapi med ASCT (HMAS) og etterfølgende vedlikeholdsbehandling.

Det nåværende anbefalte induksjonsregimet i Norge er bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), som administreres i seks 28-dagers sykluser. Etter den tredje induksjonssyklusen utføres høsting av autologe stamceller. Når seks induksjonssykluser er fullført, går pasienten videre til ASCT-fasen, som består av høydose kondisjoneringskjemoterapi med intravenøs melfalan etterfulgt av reinfusjon av de høstede autologe stamcellene. Til slutt, 8-14 uker etter ASCT, starter pasienten vedlikeholdsbehandling, som fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For pasienter med standard risiko består dette av lenalidomid monoterapi, mens gjeldende retningslinjer anbefaler både lenalidomid og bortezomib som vedlikeholdsbehandling for høyrisikopasienter. Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget brukes lenalidomid + bortezomib vedlikeholdsbehandling sjelden i norsk klinisk praksis.

1.4 Forventet plassering av daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) i behandlingsalgoritmen

DVRd-induksjon og konsolidering etterfulgt av DR-vedlikeholdsbehandling forventes benyttes i henhold til godkjent indikasjon, dvs. som førstelinjebehandling for voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

I DVRd regimet gis D som tillegg til dagens standardbehandling (VRd inkuksjon/konsolidering etterfulgt av lenalidomid-basert vedlikeholdsbehandling, dvs. lenalidomid monoterapi for standard risiko eller lenalidomid + bortezomib for høyrisiko pasienter), og det er dette regimet som vil erstattes dersom daratumumab innføres for målpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

I tillegg vil bruk av daratumumab i første linje kunne ha konsekvenser for behandling i senere linjer, da en andel pasienter vil kunne bli refraktære mot CD38-antistoffer allerede i første behandlingslinje. I henhold til nasjonale retningslinjer, samt innspill fra de medisinske fagekspertene, vil dette medføre økt bruk av

belantamab mafodotin (Blenrep) i kombinasjon med pomalidomid eller bortezomib og deksametason i andre linje, fremfor f.eks. isatuksimab, karfilzomib, deksametason (Isa-Kd).

I henhold til preparatomtalen kan daratumumab seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder. MRD styrt vedlikeholdsbehandling er ikke klinisk praksis per i dag, og dersom daratumumab innføres vil man måtte teste for MRD status under vedlikeholdsfasen hos pasienter som oppnår komplett respons. Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, vil testingen være i henhold til handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider (2), der det anbefales benmargsaspirat til MRD ved EuroFlow av alle pasienter i mistenkt komplett respons. Hvis MRD negativ (fravær av klonale plasmaceller med sensitivitet 10-5) gjentas MRD ved EuroFlow etter 12 måneder. Hvis pasienten har vært i MRD negativ CR > 12 måneder kan daratumumab avsluttes. Det anbefales ikke å re-starte daratumumab ved tap av MRD-negativitet, da det ikke er praktisk og ressursmessig hensiktsmessig med hyppige MRD målinger i rutine-praksis.

DMPs konklusjon om komparator
DMP vurderer at VRd gitt som induksjons- og konsolideringsbehandling, etterfulgt av vedlikeholds-behandling med lenalidomid slik administrert i PERSEUS-studien, utgjør en relevant komparator i den aktuelle metodevurderingen. Dette er i samsvar med gjeldende standardbehandling slik den er beskrevet i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider, hvor daratumumab i denne sammenhengen kun representerer et tillegg til etablert standardbehandling.

Innføring av et CD38-antistoff (daratumumab) i førstelinjebehandling forventes å kunne redusere bruken av CD38-antistoffer i andrelinjebehandling, herunder for eksempel IsaKd. Dette vil medføre økt anvendelse av belantamab mafodotin (Blenrep) i kombinasjon med pomalidomid / bortezomib og deksametason, evt. elotuzumab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason i andre- og tredje behandlingslinje.

Sammenlignet med oppfølgingen i PERSEUS-studien anbefales mindre hyppig MRD-testing i norsk klinisk praksis. Dette kan innebære en noe forlenget behandlingsvarighet, men forskjellen vurderes å være begrenset.

Videre avviker både dosering og tidspunkt for HMAS i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider noe fra protokollen i studien. Disse forholdene er nærmere omtalt i kapittel 3.4 og 3.5.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

J & J har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante studier

I stedet for den innsendte kostnad-per-QALY analysen, har DMP valgt å gjennomføre en kostnadsanalyse der tillegg av daratumumab hos transplantasjonsaktuelle pasienter sammenlignes med tillegg av CD38-antistoff hos pasienter som ikke er aktuelle for HMAS. Denne metodevurderingen bygger på en deskriptiv vurdering av dokumentert klinisk effekt i de pivotale studiene for de tre indikasjonsutvidelsene: PERSEUS (DVRd hos HMAS-aktuelle pasienter), CEPHEUS (DVRd hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter) og IMROZ (IVRd hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter). Kostnader for tillegg av daratumumab til VRd ved ikke-transplantabel sykdom estimeres ut fra tilgjengelige data for tid-til-seponering (TTD). DMP har ikke tilgang

til disse dataene fra CEPHEUS og IMROZ, og har derfor hentet TTD-data fra MAIA studien (DRd vs Rd). Samtlige studier presenteres i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over studier relevante for metodevurderingen.

PERSEUS	
Studie ID	NCT03710603
Design	Åpen, multisenter, randomisert, kontrollert studie. Behandlingsbytte tillatt ved progresjon: Nei
Studielokasjon	Global: Australia, Belgia, Tsjekkia, Danmark, Frankrike, Hellas, Italia, Nederland, Norge, Polen, Spania, Sveits og Tyrkia.
Populasjon	Pasienter mellom 18 og 70 år, med nydiagnostisert multippelt myelom (med målbar sykdom), kvalifisert for høydosebehandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Viktige inklusjonskriterier: ECOG 0 - 2. Benmarg: Hemoglobin ≥7,5 g/dL, ANC ≥1,0×10⁹/L, trombocytter ≥50−75×10⁹/L (avhengig av benmargsinvolvering). Nyrefunksjon: Beregnet kreatininclearance ≥30 mL/min og korrigert, serumkalsium ≤13,5 mg/dL. Leverfunksjon: AST/ALT ≤2,5×øvre normalgrensen (ULN), totalbilirubin ≤1,5× ULN. Viktige eksklusjons kriterier: Moderat/alvorlig vedvarende astma eller alvorlig KOLS (FEV1 <50 %) Hjerteinfarkt innen 6 måneder, ustabile/ukontrollerte hjertetilstander, LVEF <40 %, eller QT-intervall >470 ms. N = 709 Stratifiseringsfaktorer: ISS-stadium ved screening: I vs II vs III Cytogenetisk risiko: standard risiko vs høy risiko
Intervensjon	Dartumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) induksjons og konsolideringsbehandling, etterfulgt av daratumumab og lenalidomid vedlikeholdsbehandling. Dosering induksjon og konsolidering (syklus 1-6, 28 dagers sykluser): Daratumumab 1 800 mg subkutant (SC) én gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22) i syklus 1-2 etterfulgt av én gang hver andre uke (dag 1 og 15) i syklus 3-6. Bortezomib: 1,3 mg/m² (subkutan) dag 1, 4, 8, 11 hver syklus Lenalidomid: 25 mg (peroralt) dag 1-21 i hver syklus Deksameason: 40 mg (peroralt) dag 1-4 og dag 9-12 hver syklus. Dosering vedlikeholdsbehandling (Syklus 7 +, minimum 24 måneder) Daratumumab 1800 mg SC én gang hver fjerde uke. Lenalidomid: 10 mg daglig (peroralt) de første 3 månedene, med mulighet for å øke til 15 mg daglig avhengig av toleranse, inntil sykdomsprogresjon eller intoleranse. Det ble gjort avbrudd for høydosekjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon etter induksjonssyklus 4. Daratumumab kunne seponeres hos pasienter som hadde oppnådd MRD negativitet som vedvarte i 12 måneder og som hadde fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder.
Komparator	Bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) induksjons og konsolideringsbehandling, etterfulgt av lenalidomid vedlikeholdsbehandling

	Dosering som over.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Viktige sekundære endepunkter	MRD-negativitetsrate Total responsrate (ORR), komplett responsrate (CR) PFS på neste behandlingslinje 2 Totaloverlevelse (OS) Tid til respons (TTR) Varighet av respons (DOR) Helserelatert livskvalitet: EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ 20, EQ-5D-5L
Observasjonstid	Median oppfølgingstid: 47,5 måneder.
Datakutt	To interim-analyser var planlagt ved ~143 hendelser (50 % informasjonsfraksjon) og ~185 hendelser (65 %), med en endelig analyse planlagt etter 285 hendelser. De nåværende resultatene er basert på den første interim-analysen ved datakutt 1. august 2023. Det foreligger også et oppdatert datakutt med ytterligere 34 måneders oppfølging, og en median oppfølgingstid på 81,3 måneder.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av indikasjonsutvidelse?	Ja
CEPHEUS	
Studie ID	NCT03652064
Design	Åpen, randomisert, kontrollert, multisenter fase III-studie. Behandlingsbytte tillatt ved progresjon: Nei
Studielokasjon	Global (Europa, Nord-Amerika, Asia og Oseania, inkl. nordiske land).
Populasjon	Pasienter mellom 18-80 år med nydiagnostisert multippelt myelom som ikke er kandidater for høydose kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), eller hvor ASCT ikke var planlagt som innledende behandling. <u>Viktige inklusjonskriterier:</u> ECOG 0–2 Målbar sykdom Adekvate kliniske laboratorieverdier og organfunksjon N=395 Stratifisering: ISS-stadium (I vs II vs III), og alder/ egnethet for transplantasjon (<70 år ikke egnet, eller <70 år og avslag på transplantasjon (dvs. transplantasjon var ikke planlagt som initial behandling), eller ≥70 år).
Intervensjon	Dartumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) induksjon, etterfulgt av DRd vedlikehold. Daratumumab 1 800 mg SC én gang i uken (dag 1, 8 og 15) i syklus 1 til 2 etterfulgt av én gang hver tredje uke i syklus 3 til 8, og én gang hver fjerde uke fra og med syklus 9.

	Bortezomib 1,3 mg/m2 SC to ganger i uken (dag 1, 4, 8 og 11) i gjentatte 21-dagers sykluser, i syklus 1-8. Lenalidomid oralt 25 mg daglig på dag 1 til 14 i syklus 1-8 og dag 1-21 fra og med syklus 9. Deksametason oralt 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver 21-dagers syklus (syklus 1-8) og dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers syklus fra og med syklus 9. Behandlingen gis til sykdomsprogresjon eller toksisitet.
Komparator	Bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). Dosering som over.
Primært endepunkt	Total MRD-negativitetsrate
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøvervurdert) Komplett responsrate (CR) MRD negativ rate ved ett år PFS2 (tid til progresjon eller død på neste behandlingslinje) Totaloverlevelse (OS) Tid til respons (TTR)
Observasjonstid /datakutt	Median oppfølgingstid på 22,3 måneder ved primær MRD-analyse (08. april 2021) Median oppfølgingstid på 39,9 måneder ved midlertidig PFS-analyse (08. september 2022) Median oppfølgingstid på 58,7 måneder ved endelig PFS-analyse (07. mai 2024)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av indikasjonsutvidelse?	Ja, ikke transplantabel populasjon
IMROZ	
Studie-ID	NCT03319667
Design	Åpen, randomisert (2:3), kontrollert, multisenter fase III-studie. Behandlingsbytte tillatt ved progresjon: Ja
Studielokasjon	Global (Europa, Asia, Nord-Amerika).
Populasjon	Pasienter mellom 18-80 år med nydiagnostisert multippelt myelom som ikke er kandidater for høydose kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) pga. alder (>65) eller komorbiditet. <u>Viktige inklusjonskriterier:</u> ECOG 0–2 Målbar sykdom Adekvate kliniske laboratorieverdier og organfunksjon N=446 Stratifisering: R-ISS-stadium (I vs II vs III vs ikke klassifiserbar), og alder (≤70 år eller >70 år).

Intervensjon	Isatuksimab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (IVRd) induksjon, etterfulgt av IRd vedlikehold. Isatkusimab 10 mg/kg IV én gang i uken (dag 1, 8, 15, 22, 29) i syklus 1, og annenhver uke (dag 1, 15, 29) fra syklus 2 og utover. Bortezomib 1,3 mg/m2 SC to ganger i uken (dag 1, 4, 8 og 11, 22, 25, 29 og 32) i 42-dagers sykluser, i syklus 1-4. Lenalidomid oralt 25 mg daglig på dag 1 til 14 og 22-35 i hver syklus. Deksametason IV 20 mg på dagen for isatuksimab administrering og peroralt på øvrige dager: dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, og 33
Komparator	Bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). Dosering som over.
Primærendepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, uavhengig vurderingskomité (IRC)).
Viktige sekundære endepunkter	Komplett responsrate (CR/sCR). Minimal residual sykdom (MRD) negativitetsrate (10^5) PFS2 (tid til progresjon eller død på neste behandlingslinje) Totaloverlevelse (OS)
Observasjonstid /datakutt	Median oppfølgingstid på 59,7 måneder ved datakutt 26 september 2023.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av indikasjonsutvidelse?	Ja
MAIA	
Studie-ID	NCT02252172
Design	Åpen, randomisert (1:1), kontrollert, multisenter fase III-studie. Behandlingsbytte (crossover) ved progresjon: Nei.
Studielokasjon	Global (Nord-Amerika, Europa, Midtøsten og Asia-Stillehavsregionen).
Populasjon	Pasienter ≥18 år med nydiagnostisert multippelt myelom som ikke var kandidater for høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), på grunn av alder eller komorbiditet. <u>Viktige inklusjonskriterier:</u> ECOG funksjonsstatus 0–2, Målbar sykdom Adekvat organfunksjon. N=737. Stratifisering: ISS-stadium (I vs II vs III), region (Nord-Amerika vs annet) og alder (<75 år vs ≥75 år).
Intervensjon	Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd). Daratumumab 16 mg/kg intravenøst ukentlig i syklus 1–2, annenhver uke i syklus 3–6, deretter hver 4. uke fra syklus 7 og frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Lenalidomid oralt 25 mg oralt daglig dag 1–21 i 28-dagers sykluser (dosejustering etter toleranse/nyrefunksjon) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

	Deksametason per oralt eller IV 40 mg ukentlig, redusert til 20 mg ukentlig hos pasienter >75 år eller etter klinisk vurdering.
Komparator	Lenalidomid og deksametason (Rd). Lenalidomid og deksametason ble gitt med samme dosering som i intervensjonsarmen.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, uavhengig vurderingskomité (IRC)).
Viktige sekundære endepunkter	Komplett responsrate (CR/sCR). Minimal residual sykdom (MRD) negativitetsrate (10^5) PFS2 (tid til progresjon eller død på neste behandlingslinje) Totaloverlevelse (OS)
Observasjonstid / datakutt	Oppdatert analyse med median oppfølgingstid 64,5 måneder (publisert 2021). Senere langtidsoppfølging er tilgjengelig med lengre oppfølgingstid.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av indikasjonsutvidelse?	Ja

I neste kapitel oppsummeres resultatene fra de tre studiene samt PICO. I Kapittel 3 presenteres merkostnadene ved en eventuell introduksjon av daratumumab som tillegg til dagens standardbehandling.

Relevante pågående studier

Det er ingen pågående studier relevante for metodevurderingen.

DMPs vurdering

PERSEUS-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av daratumumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Studien undersøker effekten av daratumumab gitt i induksjons-, konsoliderings- og vedlikeholdsfasen, som tillegg til bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) i induksjon og konsolidering, etterfulgt av lenalidomid vedlikehold hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

CEPHEUS og IMROZ studiene er randomiserte fase 3 studier vurdert av EMA som grunnlag for indikasjonsuvidelsene av daratumumab respektive isatuksimab i kombinasjon med VRd hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er kvalifiserte for ASCT. VRd var komparator i samtlige av de tre studiene og anses relevant for norske forhold.

DMP har vurdert at en samlet, deskriptiv vurdering av dokumentert klinisk effekt, alvorlighet og ressursbruk mellom de to indikasjonene (kvalifisert vs. ikke kvalifisert for HMAS) vil gi et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag i denne saken. Av den grunn anses de tre studiene, PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ, relevante for denne metodevurderingen.

Det understrekes at sammenstillingen av effekt og kostnader er deskriptiv og ikke en indirekte behandlingssammenligning. Studiene omfatter ulike pasientpopulasjoner, behandlingsstrategier, CD38-antistoffer og oppfølgingstider. Sammenstillingen er ment å inngå i beslutningsgrunnlaget for vurdering av innføring i den aktuelle indikasjonen, og gir ikke grunnlag for å konkludere med lik behandlingseffekt.

2.3 Oversikt over PICO for PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ

2.3.1 Pasientpopulasjon

Tabellen under oppsummerer viktige pasientkarakteristika fra PERSEUS-, CEPHEUS- og IMROZ-studiene.

Som beskrevet ovenfor omfattet alle de tre studiene pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Studiepopulasjonene var imidlertid ulike med hensyn til transplantasjonsstatus ved behandlingsstart, der PERSEUS inkluderte pasienter som var aktuelle for transplantasjon, mens CEPHEUS og IMROZ inkluderte pasienter som ikke var aktuelle for transplantasjon. I CEPHEUS inngikk i tillegg pasienter med utsatt transplantasjon (26,8 % var klassifisert som «transplant deferred»).

Forskjellene i studiepopulasjon gjenspeiles i median alder, som var 60 år i PERSEUS sammenlignet med henholdsvis 70 og 72 år i CEPHEUS og IMROZ. Funksjonsstatus var god i alle studiene, med om lag 90 % av pasientene med ECOG 0–1.

En mer utførlig beskrivelse av resultatene, inkludert relevansen av studiepopulasjonen i PERSEUS studien for norske forhold, er presentert i Appendiks 2.

Tabell 4. Oversikt over viktige pasientkarakteristikker i PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ studiene.

Parameter	**PERSEUS** **DVRd vs. VRd (8)**	**CEPHEUS** **DVRd vs. VRd (9)**	**IMROZ** **IVRd vs. VRd (10)**
Populasjon			
N	709	395	446
HMAS aktuelle ja/nei	Ja	Nei / HMAS utsatt (26,8 %)	Nei
Pasientkarakteristikker			
Alder år, median (range)	60 (31–70)	70 (31 - 80)	72 (55 - 80)
<65 år %	~75	~18	~ 4
Menn %	59	50	53
ECOG 0–1 %	~95	~91	~89
ISS stadium III %	~15	~28	~11 (R-ISS)
Høyrisiko cytogenetikk %	~22	~13	~17

Forkortelser: D-VRd, daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametason; VRd, bortezomib + lenalidomid + deksametason; IVRd, isatuksimab + bortezomib + lenalidomid + deksametason; HMAS, høydose melfalan med autolog stamcellestøtte; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ISS, International Staging System; R-ISS, Revised International Staging System;
Fotnote: Omtrentlige andeler er markert med «~». Høyrisikosykdom inkluderer pasienter med én eller flere cytogenetiske avvik (del(17p), t(4;14) eller t(14;16)).

2.3.2 Intervensjon og komparator

Daratumumab gis som tillegg til allerede etablert triplet-behandling (VRd), både hos HMAS aktuelle (PERSEUS) og ikke aktuelle (CEPHEUS og IMROZ) pasienter. Den primære forskjellen i legemiddelkostnader mellom intervensjon og komparator er derfor knyttet til tilleggskostnaden for daratumumab. Kostnaden avhenger av doseringsfrekvens, administrasjonsform og behandlingsvarighet, noe som i sin tur påvirkes av ulik vedlikeholdsstrategi mellom studiene.

Tabellen under viser doseringsplanen for anti-CD38-antistoffene daratumumab og isatuksimab ved førstelinjebehandling av nydiagnostisert multippelt myelom, basert på godkjent preparatomtale (SPC), og anbefalinger i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider. Doseringsintensiteten varierer mellom regimene og indikasjonene (HMAS aktuelle vs. ikke aktuelle), og har betydning for de totale legemiddelkostnadene. Tabellen viser derfor antall administrasjoner i de ulike behandlingsfasene før overgang til månedlig vedlikeholdsbehandling. Kostnader knyttet til doseringsfrekvens og behandlingsvarighet diskuteres videre i Kap 4.1.

Tabell 5. Doseringsfrekvens for CD-38 antistoff slik anbefalt i SPC og i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider hos HMAS aktuelle- og ikke-aktuelle pasienter med nydiagnostisert multippelt myelom.

Regime	Populasjon	Kilde	Anti-CD38	Induksjon	Induksjon /konsolidering	Tidlig vedlikehold	Vedlikehold hver 4. uke
DVRd	HMAS-aktuelle (PERSEUS)	SPC	Daratumumab 1800 mg SC	Uke 1–8: ukentlig **8 doser**	Uke 9-24: hver 2. uke **8 doser**	-	Fra uke 25
DVRd	HMAS-aktuelle (PERSEUS)	HP	Daratumumab 1800 mg SC	Som over	Som over	-	Fra uke 25
DVRd	Ikke-HMAS-aktuelle (CEPHEUS)	SPC	Daratumumab 1800 mg SC	Uke 1–6: ukentlig **6 doser**	Uke 7–24: hver 3. uke **6 doser**	-	Fra uke 25
DVRd	Ikke-HMAS-aktuelle (CEPHEUS)	HP	Daratumumab 1800 mg SC	Uke1–8: ukentlig **8 doser**	Uke 9-24: hver 2. uke **8 doser**	-	Fra uke 25
IVRd	Ikke-HMAS-aktuelle (IMROZ)	SPC	Isatuksimab 10 mg/kg IV / (SC)	Uke 1-6: ukentlig **5 doser**	Uke 7-24: hver 2. uke **9 doser**	Uke 25-76: hver 2. uke **26 doser**	Fra uke 77
IVRd	Ikke-HMAS-aktuelle (IMROZ)	HP	Isatuksimab 10 mg/kg IV / (SC)	Uke 1-4: ukentlig **4 doser**	Uke 5-24: hver 2. uke **10 doser**	Uke 25-68: hver 2. uke **22 doser**	Fra uke 69

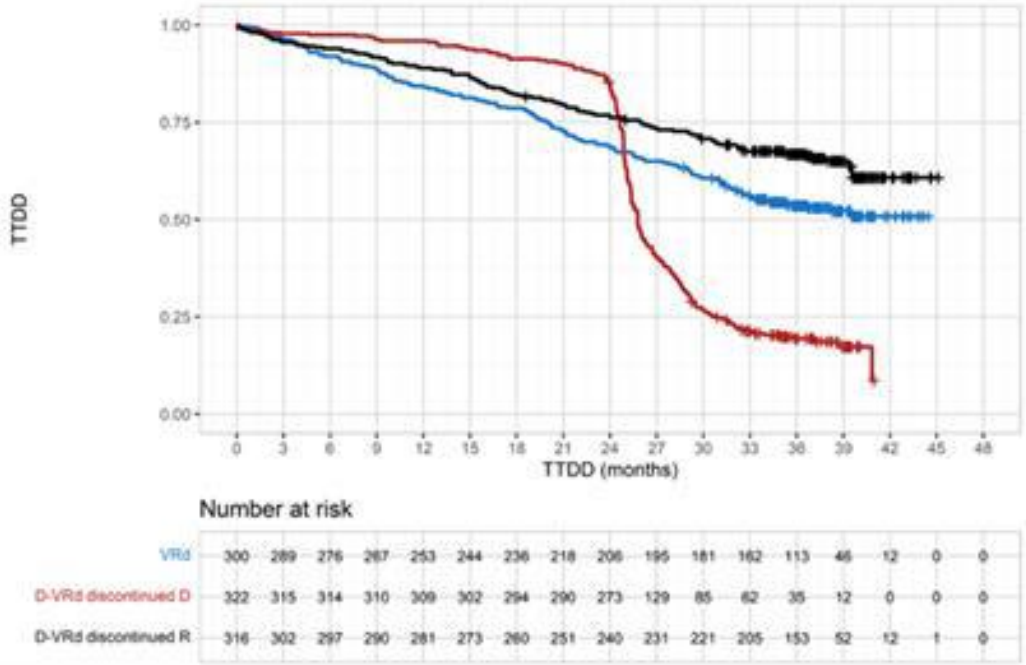
Forkortelser: D-VRd, daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason; IVRd, isatuksimab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason; HMAS, høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon; SPC, preparatomtale (Summary of Product Characteristics); HP, handlingsprogrammet for myelomatose publisert på legeforeningens nettsider; SC, subkutan; IV, intravenøs.

Fotnote: Behandlingsfasene angitt i tabellen er definert av DMP for å muliggjøre sammenligning av doseringsregimene på tvers av studier og behandlingsstrategier. SPC og HP benytter noe ulike doseringsplaner. For transplantasjonsaktuelle pasienter gjennomføres HMAS etter uke 16 iht. SPC, og etter uke 24 (6 induksjonssykluser) iht. HP. For D-VRd hos pasienter som ikke er aktuelle for HMAS angir SPC totalt 12 doser daratumumab i induksjons-/intensivfasen før overgang til månedlig vedlikeholdsbehandling, mens HP angir totalt 16 doser. For IVRd hos pasienter som ikke er aktuelle for HMAS benytter SPC 42-dagers sykluser i de innledende

behandlingsfasene, mens HP benytter 28-dagers sykluser fra behandlingsstart. Dette medfører at SPC angir totalt 26 doser i den tidlige vedlikeholdsfasen før overgang til månedlig dosering, sammenlignet med 22 doser i HP.

2.3.2.1 Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet i transplantasjonsaktuelle pasienter er basert på PERSEUS studien. I PERSEUS-studien initierte 90,7 % (n=322/355) i intervensjonsarmen vedlikeholdsbehandling. Totalt 281 pasienter hadde ved det primære datakuttet fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder, og 207 (58 % av ITT populasjonen (207/355)) hadde stoppet daratumumab i tråd med stop-kriteriet, mens 74 pasienter ikke hadde stoppet behandlingen iht kriteriene. Av disse 74 pasientene hadde 12 stoppet behandlingen av andre årsaker, mens 62 pasienter fortsatt stod på behandling. En pasient har fått kun 23,9 måneder vedlikeholdsbehandling ved data-kutt. Av 63 (62+1, 18 %) pasienter som fortsatt får behandling med daratumumab, var det 26 som var MRD negative ved datakutt. Resterende 40 pasienter avsluttet vedlikeholdsbehandling med daratumumab før de hadde mottatt 24 måneders behandling.



Figur 1. Kaplan-Meier (KM)-estimater for tid-til-seponering av daratumumab (i DVRd-armen, rød linje) og lenalidomid (i både DVRd- og VRd-armene, svarte og blå linjer). Tid-til-seponering er regnet fra start av vedlikeholdsfasen. Kilde: Innsendt dokumentasjon.

Ved det oppdaterte datakuttet hadde 322 pasienter mottatt vedlikeholdsbehandling og 236 (66 %) av 355 pasienter (ITT), hadde avsluttet daratumumab i henhold til protokollstyrt MRD-veiledet seponering etter ≥24 måneders vedlikeholdsbehandling, ≥CR og vedvarende MRD-negativitet i ≥12 måneder. Dette utgjør 73 % av de 322 pasientene som mottok vedlikeholdsbehandling.

DMP har ikke hatt tilgang til data på tid-til-seponering (TTD) fra CEPHEUS eller IMROZ studiene. MAIA-studien (en RCT som sammenlignet DRd mot Rd hos pasienter med NDMM ikke aktuelle for HMAS, se Kap 2.2) har lengre oppfølgingstid og angir landmark data for andelen pasienter på behandling ved om lag 2, 4, og 5 år. Data om behandlingsvarighet for ikke-HMAS-aktuelle pasienter er derfor hentet fra intervensjonsarmen i MAIA-studien og legges til grunn i kostnadsanalysen.

Tilgjengelige data om behandlingsvarighet fra CEPHEUS-, IMROZ- og MAIA-studiene er angitt i tabellen under. Data fra MAIA-studien legges til grunn i kostnadsanalysen, mens tilgjengelige data fra CEPHEUS og IMROZ er inkludert for kontekst.

Tabell 6. Oppsummering av tilgjengelige data på behandlingsvarighet fra CEPHEUS, IMROZ og MAIA.

Studie	Median behandlingsvarighet (mnd)	Andel fortsatt på behandling ved ~5 år / datakutt
CEPHEUS (D-VRd)	56,3	51,8 % ved datakutt (median oppfølging 58,7 måneder)
IMROZ (IVRd)	53,2	47,2 % ved datakutt (median oppfølging 59,7 måneder)
MAIA (DRd)	~47–48	48 % ved median oppfølgingstid på 47,9 måneder 36 % ved 64,5 måneder landmark

Median behandlingsvarighet er rapportert som median duration of study treatment og er ikke nødvendigvis identisk med median tid til behandlingsavslutning (TTD). TTD er et tids-til-hendelse-endepunkt som tar hensyn til sensurering av pasienter som fortsatt mottar behandling ved datakutt.

DMPs vurdering

En sammenligning av de inkrementelle kostnadene ved tillegg av CD38 antistoff i HMAS-aktuell vs. ikke-aktuell populasjon, avhenger av doseringsfrekvens samt behandlingsvarighet. Data for behandlingsvarighet i HMAS-aktuell populasjon er hentet direkte fra PERSEUS studien. I motsetning til CEPHEUS og IMROZ implementerte PERSEUS-studien en MRD-styrt vedlikeholdsstrategi, der daratumumab ble seponert hos pasientene som nådde forhåndsdefinerte stoppkriterier (se over). Ved det oppdaterte datakuttet hadde andelen pasienter som hadde seponert daratumumab iht. stoppkriteriene økt fra 58 % til 66 %. Det er foreløpig usikker hvor lenge resterende pasienter vil fortsette med vedlikeholdsbehandling med daratumumab, men disse utgjør kun en liten andel av totalpopulasjonen i DVRd-armen, og påvirkningen på de inkrementelle kostnadene vil dermed være begrenset.

I norsk praksis brukes MRD-testing mindre hyppig enn i PERSEUS studien, og først ved mistenkt komplett respons. Dette kan gi noe lengre behandlingstid enn i studien. Gjenoppstart av daratumumab ved tap av MRD-negativitet (slik implementert i studien) vil ikke anbefales i Norge; i stedet vil man avvente sykdomsprogresjon før ny behandling startes.

Samlet sett vurderes data fra PERSEUS studien gi tilstrekkelig modne og eksternt valide estimater på behandlingsvarighet for bruk i kostnadsanalysen mellom de to populasjonene.

Behandlingsvarigheten i den ikke-HMAS-aktuelle populasjonen i DMPs kostnadsanalyse er basert på MAIA-studien, hvor pasientene, i likhet med CEPHEUS og IMROZ, mottok behandling frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Disse dataene forventes imidlertid å underestimere behandlingsvarigheten, og dermed legemiddelkostnadene ved behandling med CD38-antistoff hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Dette skyldes at MAIA-studien evaluerte et tripletregime (DRd), mens både CEPHEUS- og IMROZ-studiene undersøkte kvadrupletregimer (D-VRd og IVRd). Tillegg av bortezomib forventes å gi en dypere og mer langvarig behandlingsrespons, noe som kan medføre lengre tid på behandling enn observert i MAIA-studien. DMP har ikke hatt tilgang til data på tid-til-seponering (TTD) fra CEPHEUS eller IMROZ studiene.

Doseringsfrekvens og vedlikeholdsstrategi, skiller seg mellom indikasjoner og mellom de to CD38 antistoffene. Videre er det forskjeller i godkjent doseringsregime beskrevet i preparatomtalen og doseringen anbefalt i handlingsprogrammet publisert på legeforeningens nettsider. Legemiddelkostnadene presenteres i Kapittel 3.

2.3.3 Kliniske utfallsmål

Tabellen under oppsummerer effektresultater fra PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ. Resultatene må tolkes i lys av forskjeller i studiepopulasjon, oppfølgingstid og modenhet av effektdata.

For både PERSEUS studien og CEPHEUS-studien foreligger to datakutt. Når det gjelder CEPHEUS rapporterer det første datakuttet (median oppfølgingstid 58,7 måneder) resultater for ITT-populasjonen, som inkluderte både pasienter som ikke var aktuelle for HMAS (transplant ineligible, TIE) og pasienter der HMAS var utsatt (transplant deferred). Det senere datakuttet er benyttet der tilgjengelig (median oppfølgingstid 76 måneder) og rapporterer oppdaterte resultater for TIE-populasjonen. De oppdaterte analysene fra de to studiene er markert med grå overstrykning. Resultatene fra de to datakuttene viser gjennomgående konsistente effektresultater for rapporterte endepunkter.

For progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) presenteres relativ behandlingseffekt som hasardratio (HR) med tilhørende konfidensintervall (KI). Responsutfall presenteres som andeler, og relativ behandlingseffekt er angitt med oddsratio (OR) der dette er rapportert. Minimal restsykdom (MRD)-negativitet er rapportert med sensitivitet på 10^{-5} og i kombinasjon med komplett respons (CR) eller bedre.

Tabell 7. Oversikt over kliniske utfallsmål i PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ studiene. Oppdaterte data er markert med grå overstryking.

Parameter	**PERSEUS** **DVRd vs. VRd (8)**	**CEPHEUS** **DVRd vs. VRd (9)**	**IMROZ** **IVRd vs. VRd (10)**
Populasjon	ITT	ITT / TIE	ITT
Median oppfølgingstid (måneder)	47,5 / 81,3	58,7 / 76	59,7
Progresjonsfri overlevelse etter MIWG kriteriene			
HR (KI)	0,42 (95 % KI: 0,30–0,59, p=0.001) (uavhengig komité) / 0.35 (95 % KI: 0.26–0.46)	0,55 (95 % KI: 0,39–0,78, p=0.0007) (utprøver vurdert)	0,60 (98,5 % KI: 0,41 - 0,88, p=0.001) (uavhengig komité)
Median PFS (måneder)	Ikke nådd vs. ikke nådd Ikke nådd vs. 81.5 måneder for VRd-R	Ikke nådd vs. 50,2	Ikke nådd vs. 54,3
Total overlevelse			
HR % (KI)	0,73, (95 % KI: 0,47–1,14) / 0.57 (95 % KI, 0.40–0.81)	0,84 (95 % KI: 0,57 – 1,24)	0,78 (99.97 % KI, 0,41 – 1,48)
OS-hendelser %	9,6 vs. 12,4 14,4 vs. 23,7	25,9 vs. 30,3	26,0 vs. 32,6
MRD-negativitet ved NGS, ≥CR, terskel 10^{-5}			
% / **Odds ratio (95% KI)**	75,2 vs. 47,5 / 3,4 (2,47 – 4,69; p<0,0001)	61.1 vs. 40.0 2,35 (1,47 – 3,77; p<0,0004)	55,5 % vs. 40,9 % 1,80 (1,22 – 2,65, p=0.003)

	77,2 vs. 50,3 3.41 (p<0.0001)		
Vedvarende MRD-negativitet ≥12 mnd, %/ **Odds ratio (95% KI)**	64,8 vs. 29,7 4,42 (3,22 – 6,08; p<0,0001) 70,4 vs. 36,2 4,29 (3,12 – 5,89, p<0,0001)	49.3 vs. 29.0 2,4 (1,47–3,91; p< 0,0005)	46,8 vs. 24,3 2,73 (1,80 – 4,14, p<0,0001)
Median behandlingstid (måneder)	45,7 vs. 42,2 68,7 vs. 42,2	56,3 vs. 34,3	53,2 vs. 31,3
MRD styrt vedlikheoldsbehandling	Ja	Nei	Nei

Forkortelser: D-VRd, daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametason; VRd, bortezomib + lenalidomid + deksametason; IVRd, isatuksimab + bortezomib + lenalidomid + deksametason; HR, hazard ratio; KI, konfidensintervall; PFS, progresjonsfri overlevelse; OS, totaloverlevelse; IMWG, International Myeloma Working Group; MRD, målbar restsykdom; NGS, next-generation sequencing; CR, komplett respons; mnd, måneder.

Fotnote: Resultatene på tvers av studiene må tolkes i lys av forskjeller i studiepopulasjon, bruk av MRD-styrt vedlikeholdsbehandling, oppfølgingstid og datamodenhet.. PFS er vurdert etter IMWG-kriteriene av enten uavhengig komité eller utprøver, som angitt i tabellen. MRD-negativitet er vurdert ved NGS med terskel 10^{-5} blant pasienter med ≥CR. «Ikke nådd» betyr at medianen ikke var nådd ved analysetidspunktet..PERSEUS: Oppdaterte data (median oppfølging 81,3 måneder er markert med grå overstrykning). CEPHEUS: Oppdaterte data (median oppfølging 76 måneder) er rapportert for TIE-populasjonen og markert med grå overstrykning, mens primæranalysen (median oppfølging 58,7 måneder) inkluderte ITT-populasjonen (TIE og transplant deferred).

2.3.4 Uønskede medisinske hendelser

Tabellen under oppsummerer sikkerhetsdata fra PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ. Uønskede hendelser er presentert for sikkerhetspopulasjonen og inkluderer alvorlige uønskede hendelser, grad 3–4 uønskede hendelser, dødelige hendelser, spesifikke bivirkninger av særlig klinisk relevans samt seponering av studiebehandling på grunn av bivirkninger. Gradering av bivirkninger er basert på Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Resultatene bør tolkes i lys av forskjeller i studiepopulasjon, behandlingsvarighet og behandlingsregimer.

Tabell 8. Oversikt over uønskede medisinske hendelser i PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ studiene.

Sikkerhetsutfall	PERSEUS DVRd vs. VRd	CEPHEUS DVRd vs. VRd	IMROZ IVRd vs. VRd
Alvorlige bivirkninger (SAE), %	57,5 vs. 49,0	72,1 vs. 67,2	55,2 vs. 54,1
Dødelige bivirkninger (grad 5 TEAE), %	6,9 vs. 6,2	16,8 vs. 10,8*	8,1 vs. 7,7
Grad ≥3 bivirkninger (TEAE), %	76,0 vs. 67,5	76,4 vs. 68,8	70,5 vs. 67,3
Nøytropeni grad ≥3, %	62,1 vs. 51,0	44,2 vs. 29,7	54,8 vs. 36,5
Trombocytopeni grad ≥3, %	29,9 vs. 21,7	28,4 vs. 20,0	13,9 vs. 9,9
Anemi grad ≥3, %	11,7 vs. 8,5	Ikke rapportert	17,0 vs. 15,5
Infeksjoner grad ≥3, %	18,0 vs. 11,7	20,8 vs. 11,8	19,2 vs. 15,5
Pneumoni (alle grader), %	10,9 vs. 5,8	16,2 vs. 11,8	9,8 vs. 8,3
Perifer nevropati (alle grader), %	62,7 vs. 63,3	61,9 vs. 66,2	72,0 vs. 69,6
Perifer nevropati grad ≥3, %	8,6 vs. 8,5	11,2 vs. 10,8	9,8 vs. 8,8
Seponering av all studiebehandling grunnet bivirkninger, %	8,8 vs. 5,7	7,6 vs. 15,9	8,5 vs. 8,8

* I CEPHEUS var en andel av grad 5-hendelsene relatert til covid-19-pandemien. Tallene bør derfor tolkes med forsiktighet.

Forkortelser: D-VRd = daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametason; IVRd = isatuksimab + bortezomib + lenalidomid + deksametason; VRd = bortezomib + lenalidomid + deksametason; SAE = alvorlige bivirkninger (serious adverse events); TEAE = behandlingsutløste bivirkninger (treatment-emergent adverse events).

DMPs vurdering

Den aktuelle metodevurderingen gjelder daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) hos HMAS-aktuelle pasienter med nydiagnostisert myelomatose. De medisinske fageksperterne rekruttert til oppdraget har bekreftet at studiepopulasjonen er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

Vurderingen baserer seg i hovedsak på de tre pivotale studiene for de to indikasjonene: PERSEUS (DVRd hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose (NDMM) aktuelle for HMAS); CEPHEUS (DVRd hos pasienter med NDMM ikke-aktuelle for HMAS) og IMROZ (IVRd hos pasienter med NDMM ikke aktuelle for HMAS). MAIA studien (DRd hos pasienter med NDMM ikke aktuelle for HMAS) er i tillegg inkludert for å informere behandlingsvarighet hos ikke transplantable pasienter.

I tråd med de godkjente indikasjonene inkluderte de tre studiene ulike pasientpopulasjoner med hensyn til transplantasjonsaktualitet. PERSEUS inkluderte utelukkende HMAS-aktuelle pasienter, CEPHEUS inkluderte både pasienter som ikke var aktuelle for HMAS og pasienter der HMAS var utsatt til en senere linje, mens IMROZ kun inkluderte ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Populasjonene skiller seg derfor med hensyn til prognose, med en større andel yngre og friskere pasienter i PERSEUS enn i CEPHEUS og IMROZ.

For den aktuelle metodevurderingen er det imidlertid ikke en indirekte sammenligning av de absolutte effektresultatene i intervensjonsarmene som er relevant, men snarere den relative effektstørrelsen

sammenlignet med dagens standardbehandling (VRd). Alle de tre pivotale studiene var randomiserte, kontrollerte studier, noe som tilsier høy intern validitet for estimatene av relativ behandlingseffekt.

De observerte relative effektstørrelsene er i samme størrelsesorden på tvers av studiene, men med punktestimater som gjennomgående viser en numerisk større relativ effekt hos HMAS-aktuelle pasienter (PERSEUS). DMP vil imidlertid påpeke at dette er en deskriptiv sammenstilling av relative effektestimater fra separate studier, og ikke en indirekte behandlingssammenligning. Studiene er gjennomført i ulike pasientpopulasjoner, med ulike behandlingsstrategier, ulike CD38-antistoffer og ulik oppfølgingstid. Sammenstillingen er ment å inngå i beslutningsgrunnlaget for vurdering av innføring i den aktuelle indikasjonen, og gir ikke grunnlag for å konkludere med lik behandlingseffekt. Det vurderes imidlertid ikke å foreligge holdepunkter for at effektstørrelsen hos HMAS-aktuelle pasienter er vesentlige dårligere enn hos populasjonen som ikke er HMAS-aktuelle.

Sikkerhetsdataene påvirkes trolig i enda større grad enn effektdataene av pasientpopulasjon, behandlingsvarighet, oppfølgingstid og eksponering. Dette vanskeliggjør sammenligning på tvers av studier. Tillegg av CD38-antistoff til VRd var assosiert med en økning i forekomsten av grad 3–4 bivirkninger, særlig hematologisk toksisitet og infeksjoner, sammenlignet med VRd alene. Det ble ikke identifisert nye eller uventede sikkerhetssignaler i noen av studiene.

2.4 Påfølgende behandling

Multippelt myelom er preget av gjentatte tilbakefall, som krever flere behandlingslinjer. Ifølge Myelom-registeret i Midt-Norge fortsetter omtrent 91 %, 86 % og 77 % av pasientene som gjennomgår førstelinje autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) til henholdsvis andre, tredje og fjerde behandlingslinje.

Generelt avhenger behandlingsvalg av eksponering for- og refraktæritet til legemiddelklasser benyttet i tidligere linjer. Ved innføring av daratumumab i første linje, vil en andel pasienter bli CD-38 refraktære allerede i første linje, og videre behandling med andre slike midler (f.eks. daratumumab eller isatuksimab) vil generelt ikke være et alternativ.

Ved tilbakefall anbefales behandlingsvalg i 2. og 3. linje basert på tidligere behandling og refraktæritet, med belantamab-baserte regimer og andre kombinasjoner som sentrale alternativer. I 4. linje anbefales bispesifikke antistoffer som teklistamab eller elranatamab. I tillegg er CAR-T (cilta-cel) og elotuzumab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (EPd) nylig innført fra hhv andre og tredje behandlingslinje. I retningslinjene anbefales CAR-T som første valg hos pasienter som forventes tolerere behandlingen, mens EPd trolig primært vil være aktuelt fra 3 behandlingslinje.

DMPs vurdering

DMPs økonomiske analyse omfatter kun legemiddelkostnadene ved tillegg av daratumumab til VRd. Kostnader til etterfølgende behandling er ikke inkludert.

Valg av behandling ved residivert eller refraktær myelomatose avhenger av en rekke faktorer, herunder pasientens alder, komorbiditet, organfunksjon, tidligere behandling, behandlingsrespons og toleranse. Ulike legemiddelklasser kombineres i en rekke behandlingsregimer, og behandlingsanbefalingene utvikles raskt i takt med introduksjon av nye terapier. Ved sykdomsprogresjon vil det som regel være aktuelt å introdusere en ny legemiddelklasse eller virkningsmekanisme.

Begge populasjonene som inngår i analysen mottar et CD38-antistoff i kombinasjon med VRd som førstelinjebehandling. Valg av etterfølgende behandling forventes derfor å være relativt lik mellom HMAS-

aktuelle og ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Et viktig unntak er CAR-T-celleterapi, som i hovedsak forventes å være aktuell for yngre og friskere pasienter, det vil si pasienter som var HMAS-aktuelle ved behandlingsstart. Kapasiteten for behandling med cilta-cel er foreløpig begrenset til kun et fåtall pasienter årlig. Det forventes imidlertid at både kapasitet og bruk vil øke over tid.

For den aktuelle vurderingen er det de inkrementelle kostnadene til etterfølgende behandling, det vil si forskjellen mellom intervensjons- og komparatorarmen, som er relevante. Disse kostnadene representerer en viktig usikkerhetsfaktor.

En forbedring i progresjonsfri og total overlevelse kan medføre at en større andel pasienter rekker å motta senere behandlingslinjer, inkludert kostbare behandlinger som CAR-T-celleterapi og bispesifikke antistoffer. Dette vil isolert sett øke de inkrementelle kostnadene ved intervensjonen. Samtidig vil en lengre progresjonsfri overlevelse utsette tidspunktet for etterfølgende behandling, slik at kostnadene påløper senere og dermed vil være redusert som følge av diskontering i en helseøkonomisk analyse. I tillegg vil enkelte pasienter kunne dø av andre årsaker (funksjonell kur) før de rekker å motta senere behandlingslinjer, noe som isolert sett også vil redusere de inkrementelle kostnadene til etterfølgende behandling.

Hos HMAS-aktuelle pasienter, som generelt er yngre og forventes å ha lengre overlevelse, kan en større andel forventes å motta flere behandlingslinjer enn hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Kostnader til etterfølgende behandling kan derfor få større betydning i denne populasjonen enn hos ikke-HMAS-aktuelle pasienter.

Den samlede effekten på kostnadseffektiviteten er imidlertid usikker. Selv om kostnader til etterfølgende behandling kan forventes å ha noe større betydning hos HMAS-aktuelle pasienter, foreligger det ikke tilstrekkelig grunnlag for å konkludere med at dette alene vil medføre vesentlige forskjeller i den relative kostnadseffektiviteten mellom de to populasjonene.

3. Økonomisk analyse

For å estimere kostnadseffektiviteten av daratumumab (D) gitt som tillegg til VRd, har J & J levert en kostnad-per-QALY analyse hvor DVRd induksjon og konsolidering etterfulgt av DR vedlikeholdsbehandling sammenlignes med VRd induksjon og konsolidering etterfulgt av R vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er kvalifisert for HMAS. På bakgrunn av vurderingene i de foregående kapitlene har DMP besluttet ikke å legge den innsendte kostnad-per-QALY-analysen til grunn for den videre vurderingen.

Her presenteres legemiddelkostnadene ved en eventuell introduksjon av daratumumab som tillegg til dagens standardbehandling, i henhold til godkjent preparatomtale. Kombinasjonsbehandlingen DVRd er ikke vurdert og innført via Nye metoder til bruk for pasienter med nydiagnostisert MM som IKKE er egnet for HMAS. Basert på innspill fra medisinske fageksperter er allikevel DVRd i utstrakt bruk, ettersom DRd er besluttet innført og tillegg av bortezomib (V) er assosiert med lave kostnader. Det presenteres derfor samtidig legemiddelkostnadene for daratumumab hos pasienter som IKKE er aktuelle for HMAS. Nedenfor følger en detaljert gjennomgang av legemiddelkostnadene.

3.1 Legemiddel- og behandlingskostnader

Det foreligger konfidensielle, fremforhandlede priser for legemidlene som inngår i dagens standardbehandling. For daratumumab foreligger det også en pris-volum-avtale for indikasjonen hos 1L ikke-transpantable MM pasienter.

Legemiddelpriser for daratumumab er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Tabellene under oppsummerer forutsetningene DMP har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnaden av daratumumab for pasienter aktuelle for HMAS. Anbefalt dose er 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter iht. doseringsplanen i Tabell 10. Daratumumab kan seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD-negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder.

Tabell 9. Legemiddelkostnaden for daratumumab. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg)	Relativ dose intensitet (RDI)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Daratumumab	Ett 15 ml hetteglass	1800	Antatt 100 %	54 799

Tabell 10. Doseringsplanen og kostnaden for daratumumab hos den aktuelle pasientpopulasjonen.

Behandlingsfase	Uke	Plan	Totalt antall doser/ hetteglass	Kostnad per behandlingsfase (NOK)
Induksjon	1-8	Hver uke	8	657 588
	9-16	Hver 2. uke	4	
Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT				
Konsolidering	17-24	Hver 2. uke	4	219 196
Vedlikehold	Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon	Hver 4. uke	Avhengig av behandlingsvarighet	714 818 årlig

Behandling med daratumumab forventes å bidra til lengre PFS og OS, noe som kan medføre økte legemiddelkostnader knyttet til vedlikeholdsbehandling. Vedlikeholdsbehandling med R innebærer imidlertid relativt lave kostnader sammenlignet med de totale legemiddelkostnadene for daratumumab. Det estimeres derfor kun legemiddelkostnadene for behandling med daratumumab.

Voksne med nydiagnostisert myelomatose som IKKE er aktuelle for HMAS

For nydiagnostiserte pasienter hvor ASCT IKKE er aktuelt er den anbefalte dosen av daratumumab i kombinasjon med VRd 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter iht. doseringsplanen i tabellen under. Pasientene behandles frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tabell 11. Doseringsplanen for daratumumab hos pasienter som IKKE er aktuelle for ASCT (fra godkjent preparatomtale).

Uke	Plan	Totalt antall doser/ hetteglass
1-6	Hver uke	6
7-24	Hver 3. uke	6
F.o.m. uke 25 til sykdomsprogresjon	Hver 4. uke	Avhengig av behandlingsvarighet

HMAS-aktuelle pasienter mottar totalt 12 doser ila de første seks månedene sammenlignet med 16 doser for de transplantable pasientene. Doseringen for ikke-HMAS-aktuelle pasienter, og som er angitt i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av myelomatose» publisert på legeforeningens nettsider, avviker imidlertid fra preparatomtalen ved at den er likt totalt antall doser som brukes for HMAS-aktuelle pasienter. Medisinske fageksperter bekrefter dette. I norsk klinisk praksis får disse pasientene daratumumab 1800 mg subkutan dag 1, 8, 15, 22 i syklus 1-2, dag 1 og 15 i syklus 3-6 og deretter dag 1 (månedlig) fra syklus 7 i kombinasjon med lenalidomid og/eller bortezomib og deksametason i 28 dagers sykluser. Det er derfor denne doseringen som benyttes i denne økonomiske analysen.

3.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

For å beregne gjennomsnittslegemiddelkostnadene for aktuell pasientpopulasjon legges det til grunn at induksjons- og konsolideringsfasen varer i seks måneder. Etter den sjette måneden i det første året antas det at vedlikeholdsbehandling gis i henhold til preparatomtalen. Doseavbruddet som er relatert til HMAS reflekteres ikke i kostnadsberegningene. For hvert år beregner vi en årlig legemiddelkostnad ved full behandling. Deretter justerer vi disse kostnadene ved å vekte med andelen pasienter som fortsatt står på behandling i det aktuelle året, basert på TTD-data fra PERSEUS-studien ved det primære datakuttet. Vektet gjennomsnittskostnad per HMAS-aktuell pasient for år 1 til 5 vises i tabellen under.

Tabell 12. Vektet gjennomsnittskostnad per HMAS-aktuell pasient, år 1-5. Priser med maksimal AUP uten mva.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Årskostnad ved full behandling, NOK	1 262 807	714 818	714 818	714 818	714 818
Andel pasienter på behandling, %	98	90	56	21	15
Vektet gjennomsnittskostnad per pasient, NOK	*1 237 316*	*646 000*	*397 368*	*147 598*	*107 223*

TTD-dataene fra PERSEUS-studiene viser at en betydelig andel pasienter avslutter behandlingen med daratumumab omtrent tre år etter oppstart behandling. Det er foreløpig usikker hvor lenge resterende pasienter vil fortsette med vedlikeholdsbehandlingen med daratumumab, men dette er kun få pasienter det gjelder. For å forenkle analysen antar DMP at i slutten av år 4 og 5 er det fortsatt 15 % av pasientene på behandling med daratumumab.

Dersom enkelte av de gjenværende pasientene oppnår MRD-negativitet på et senere tidspunkt, kan dette innebære at ytterligere pasienter blir aktuelle for å avslutte behandling med daratumumab i henhold til gjeldende stoppekriterier. Pasienter som ikke oppnår MRD-negativitet kan forventes å ha en høyere risiko for progresjon.

Behandling av ikke-HMAS-aktuelle pasienter

For å beregne gjennomsnittslegemiddelkostnadene for denne pasientpopulasjonen benyttes data fra MAIA-studien. Ved en median oppfølgingstid på 28 måneder hadde 32,4 % avsluttet behandlingen i intervensjonsarmen i MAIA-studien (11). Etter en median oppfølgingstid på 47,9 måneder hadde 48 % av pasientene avsluttet behandlingen (12), og ved en median oppfølgingstid på 64,5 måneder hadde denne andelen økt til 64 % (13). Andelen pasienter som fortsatt er under behandling fra år 1 til 5, samt de tilhørende kostnadene i DMPs analyse, er vist i tabellen nedenfor. DMP har basert sine antakelser på publiserte kilder og lagt til grunn at alle progresjonsfrie pasienter i år 1 er under behandling, mens andelen for år 3 er estimert som et gjennomsnitt av andelene i år 2 og år 4.

Tabell 13. Vektet gjennomsnittskostnad per ikke-HMAS-aktuell pasient, år 1-5. Basert på bl.a. tid på behandling i MAIA-studien.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Årskostnad ved full behandling, NOK	1 262 807	714 818	714 818	714 818	714 818
Andel pasienter fortsatt på behandling, %	86	68	60	52	36
Vektet gjennomsnittskostnad per pasient, NOK	*1 088 540*	*483 217*	*428 891*	*371 705*	*257 334*

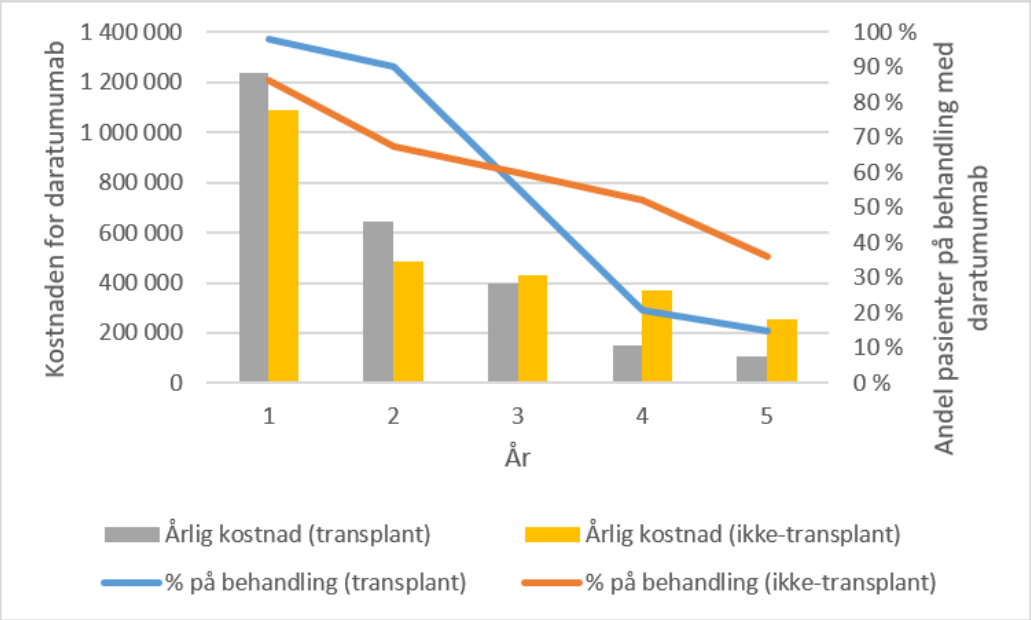
De totale legemiddelkostnadene for behandling med daratumumab er lavere når man legger til grunn dagens konfidensielle rabatt.

Behandlingsregimet VRd, som ble brukt i komparatorarmen i CEPHEUS-studien, vurderes som mer relevant for norsk klinisk praksis sammenlignet med Rd-regimet fra MAIA-studien. I CEPHEUS-studien ble median behandlingsvarighet i intervensjonsarmen rapportert til å være 56,3 måneder, med en median oppfølgingstid på 58,7 måneder. På dette tidspunktet var det fortsatt 51,8 % av pasientene i intervensjonsarmen fortsatt under behandling (9). Den lengre behandlingsvarigheten blant pasientene i CEPHEUS-studien, sammenlignet med den i MAIA-studien, kan delvis forklares med at CEPHEUS-studien inkluderte yngre pasienter (under 70 år), som generelt har bedre toleranse for behandling. I tillegg benyttes kvadrupelregimet DVRd i intervensjonsarmen, noe som forventes å gi en lengre behandlingsvarighet sammenlignet med trippelregimet DRd i MAIA-studien.

Beregningene over, som er basert på MAIA-studien, underestimerer de faktiske legemiddelkostnadene for daratumumab i dagens kliniske praksis for ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Likevel brukes disse beregningene fordi det ikke finnes tilsvarende data fra CEPHEUS-studien.

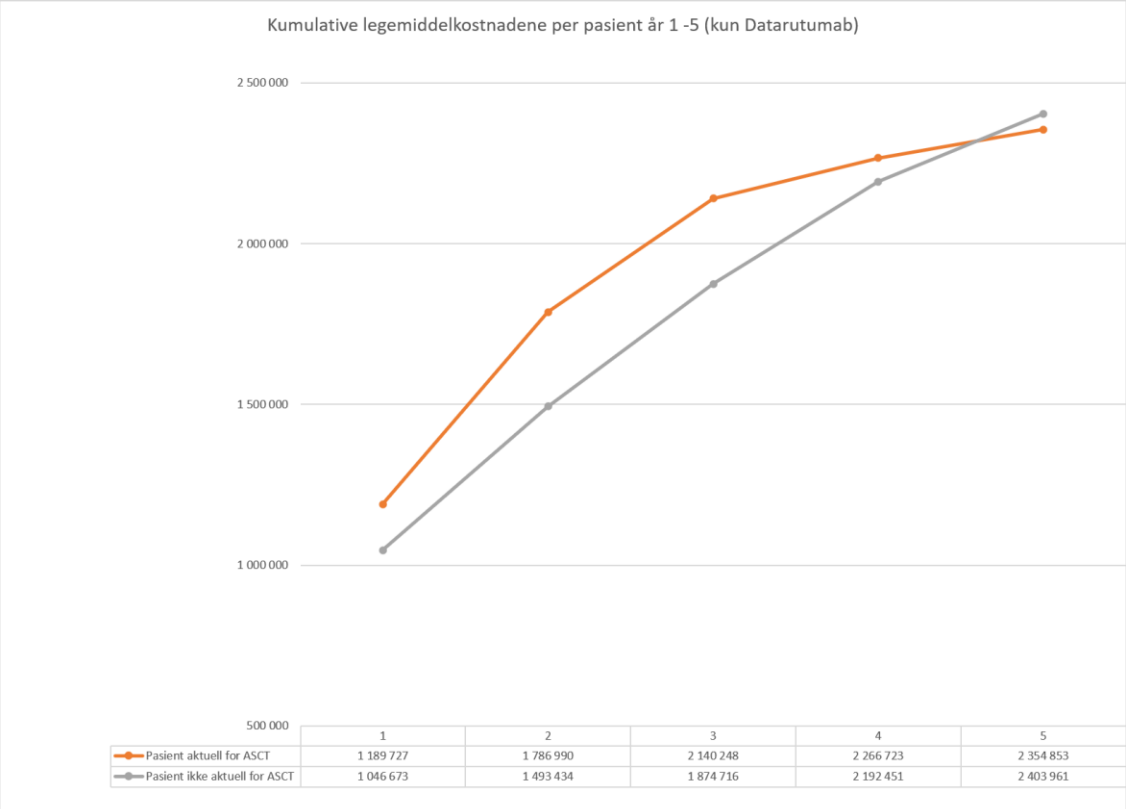
3.3 Kostnadsanalyse

DMP presenterer nedenfor kostnadsbildet for DVRd for voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er kvalifisert for HMAS og kostnadsbildet for DVRd for pasienter som ikke er aktuelle for HMAS, og som får behandling i dag i norsk klinisk praksis. I figuren under illustreres kostnadsutviklingen per pasient per år, vektet etter andelen som står på behandling. Det antas at kostnadene for VRd er nærmest like mellom indikasjonene. Figuren viser en tidsavgrenset behandlingskostnad versus kontinuerlig behandling i de to pasientpopulasjonene.



Figur 2. Pasientandel og årlig kostnadsutvikling for daratumumab for behandling av HMAS-aktuelle (tranplant) og ikke-HMAS-aktuelle pasienter (ikke-transplant). Venstre Y-akse viser vektet kostnad per pasient per år (søylene). Høyre Y-akse viser pasientandelen (linjene) fra 0 til 100 %. X-akse viser år 1 til 5.

Figuren under viser kumulative kostnader for behandling med daratumumab per pasient aktuell for HMAS og pasient ikke aktuell for HMAS over en 5-års periode. Kostnadene er diskontert.



Figur 3. Kumulative, diskonterte legemiddelkostnader over tid for behandling med daratumumab hos HMAS-aktuelle pasienter aktuelle og ikke-HMAS-aktuelle-pasienter (basert på MAIA-studien). Legemiddelpriser med maksimal AUP uten mva.

Etter 5 år ligger de kumulative kostnadene på ca. 2,4 millioner NOK både for HMAS-aktuelle pasienter og ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Kostnadene for HMAS-aktuelle pasienter kan være noe overestimert i analysen, fordi beregningene er basert på innsendte data fra første datakuttet, og det er lagt til grunn at ingen pasienter avslutter behandlingen etter år 4. Samtidig kan kostnadene for ikke-HMAS-aktuelle pasienter være noe underestimert, ettersom de er basert på data fra MAIA-studien. Dersom det i stedet legges til grunn at en høyere andel pasienter som ikke er aktuelle for HMAS fortsatt er på behandling i år 5, om lag 52 % basert på CEPHEUS-data, øker de kumulative kostnadene for ikke-HMAS-aktuelle pasienter til om lag 2,6 millioner NOK.

Pasientforløpene er ulike i de to pasientpopulasjonene, men den estimerte legemiddelkostnaden for daratumumab per pasient ser ut til å være om lag på samme nivå i et 5-års perspektiv. I HMAS-aktuelle pasienter gjør protokollstyrt seponering ved MRD-negativitet at mange pasienter avslutter behandling med daratumumab relativt tidlig. I den ikke-HMAS-egnet pasientpopulasjonen, som behandles fram til progresjon, er behandlingsvarigheten begrenset av en kortere progresjonsfri overlevelse. Kostnadsforskjeller knyttet til ulike senere behandlingsforløp i de pasientpopulasjonene forblir et usikkerhetsmoment.

Analysen tyder på at den estimerte legemiddelkostnaden for daratumumab per pasient over et 5-årsforløp ser ut til å være på om lag samme nivå for HMAS-aktuelle pasienter og ikke-HMAS-aktuelle pasienter. Kostnadsvurderingen er utelukkende basert på legemiddelkostnadene for daratumumab, forenklede antagelser og antagelser om MRD-styrt seponering av daratumumab i den aktuelle pasientpopulasjonen. Analysen gir dermed ikke i seg selv grunnlag for å vurdere forskjellene i totale behandlingskostnader eller kostnadseffektivitet mellom DVRd og alternative behandlingsregimer, men kan inngå som en del av det samlede beslutningsgrunnlaget.

4. Budsjettkonsekvenser

DMP estimerer kun legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken. DMPs budsjettanalyser inkluderer kun de direkte legemiddelkostnadene for Darzalex, som er den største kostnadsdriveren i budsjettårene 1 til 5. Virkningen utover legemiddelkostnadene vil ikke ha like stor budsjettmessig betydning. Darzalex vil inngå som et tillegg til dagens standardbehandling. Økt bruk av lenalidomid, som følge av flere progresjonsfrie leveår med Darzalex, er ikke tatt med i beregningene. Dette igjen anses som mindre betydelig sammenlignet med kostnadene for Darzalex.

DMP har lagt til grunn av totalt 150 pasienter årlig vil få Darzalex, dersom metoden innføres. Dette antallet er basert på registrerte tall samt innspill fra medisinske fageksperter, som beskrevet i Kapittel 1.2. For estimatet av legemiddelkostnad per pasient brukes forutsetninger beskrevet i Kapittel 3.1 og Kapittel 3.2. Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. For legemiddelprisene benyttes derfor maksimal AUP inkludert merverdiavgift, som innebærer en gjennomsnittlig total legemiddelkostnad per pasient for en periode på 5 år på ca. 3 millioner NOK. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellen under.

Tabell 14. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Darzalex til behandling av nydiagnostisert myelomatose aktuell for HMAS (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Darzalex blir innført	231 996 702	353 121 656	427 628 070	455 370 263	475 474 508
Darzalex blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	**231 996 702**	**353 121 656**	**427 628 070**	**455 370 263**	**475 474 508**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale legemiddelutgiftene for Darzalex er estimert til omtrent 476 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Disse kommer i tillegg til legemiddelkostnadene knyttet til dagens standardbehandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta/og avslutte behandlingen.

Darzalex skal seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD-negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder. Bruk av andre stoppkriterier for Darzalex kan påvirke behandlingsvarighet, og dermed budsjettvirkningene.

Den samlede effekten av etterfølgende behandling på de inkrementelle kostnadene er usikker, og disse er ikke hensyntatt i metodevurderingen.

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Lenalidomid (Revlimid) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. 2018. Report No.: ID2017_049.
2. Norsk myelomatosegruppe. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av myelomatose. Oslo; 2025.
3. Helsenorge. Benmargskreft (myelomatose) 2021 [Available from: https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreftmyelomatose/.
4. Norsk Helseinformatikk. Myelomatose 2024 [Available from: https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelomatose/.
5. Langseth ØO, Myklebust TÅ, Johannesen TB, Hjertner Ø, Waage A. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982–2017. British Journal of Haematology. 2020;191(3):418-25.
6. Kreftlex. Benmargskreft (myelomatose) 2026 [Available from: https://cd.kreftlex.no/no/Myelomatose.
7. Myelomatoseregisteret i Midt-Norge. Myeloma in Central Norway: Annual report 2025. Trondheim; 2025.
8. Johnson & Johnson Innovative Medicine. MMY3014 (PERSEUS) Clinical Study Report. Clinical Study Report (Data on File). 2024.
9. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nature Medicine. 2025;31(4):1195-202.
10. Facon T, Dimopoulos M-A, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2024;391(17):1597-609.
11. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. New England Journal of Medicine. 2019;380(22):2104-15.
12. Kumar SK, Facon, Thierry, Usmani, Saad Z. et al. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. Blood. 2020;136(Supplement 1):24-6.
13. Facon T, Moreau P, Weisel K, Goldschmidt H, Usmani SZ, Chari A, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. Leukemia. 2025;39(4):942-50.
14. Janssen Inc. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. Clinical Study Report [internal sponsor's report]. 2024 August 12. Report No.: 54767414MMY3019.

Appendiks 1: Oversikt over godkjente indikasjoner

ID	Indikasjon	Status i Nye metoder
ID2016_026	Daratumumab (Darzalex) til tredjelinjebehandling eller senere ved tilbakevendende/behandlingsrefraktær myelomatose	**Innført** 23.10.2017 (nyemetoder.no)
ID2017_010	Daratumumab + lenalidomid + deksametason ved myelomatose	**Ikke innført / avbestilt**. Leverandør leverte ikke dokumentasjon. Besluttet ikke brukt 28.04.2025 (nyemetoder.no)
ID2017_011	Daratumumab + bortezomib + deksametason ved myelomatose etter minst én tidligere behandling	**Innført** 23.10.2017 (nyemetoder.no)
ID2018_007	Daratumumab + bortezomib + melfalan + prednison ved nydiagnostisert myelomatose hos pasienter ikke aktuelle for ASCT	**Avbestilt av Bestillerforum** (nyemetoder.no)
ID2018_074	Daratumumab + pomalidomid + deksametason ved myelomatose (<70 år, minst to tidligere behandlinger)	**Ikke bestilt metodevurdering** – for lite dokumentasjon (nyemetoder.no)
ID2019_078	Daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametason ved nydiagnostisert myelomatose, transplantasjonsaktuelle	**Ikke innført (26.04.2021)** (nyemetoder.no)
ID2019_079	Daratumumab + lenalidomid + deksametason ved nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT ikke er aktuelt	**Innført (26.08.2024)** (nyemetoder.no)
ID2021_029	Daratumumab + syklofosfamid + bortezomib + deksametason ved nydiagnostisert systemisk AL-amyloidose	**Midlertidig innført / videreført praksis (22.04.2024)** DMP har gjort en vurdering av oppdaterte data (nyemetoder.no)
ID2021_031	Daratumumab + pomalidomid + deksametason ved residiverende/refraktær myelomatose	**Avbestilt av bestillerforum (28.04.2025)** (nyemetoder.no)
ID2024_006	Daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametason ved nydiagnostisert myelomatose, transplantasjonsaktuelle (DVRd)	**Forslag mottatt / avventer anmodning**. Ikke besluttet

Appendiks 2: Oversikt over resultater fra PERSEUS, CEPHEUS og IMROZ

PERSEUS (8)

Pasientpopulasjon

Baselinekarakteristikker for ITT populasjonen i PERSEUS studien er presentert i Tabell 15. Median alder var 60 år (variasjon: 31 til 70 år), majoriteten var menn (59 %), og hadde et ECOG funksjonsskår på 0 (64 %) eller 1 (31 %). Videre hadde 51 % av studiedeltakerne sykdom i ISS-stadium I, 34 % hadde ISS-stadium II, 15 % hadde ISS-stadium III, 75 % hadde standardrisiko cytogenetikk og 21,7 % hadde høyrisiko cytogenetikk (del17p, t[4;14], t[14;16]).

Tabell 15. Baselinekarakteristikker for ITT populasjonen i PERSEUS studien.

	DVRd (N=355)	**VRd (N=354)**
Medianalder (spenn) – år	61.0 (32-70)	59.0 (31-70)
Mannlig kjønn – antall (%)	211 (59.4)	205 (57.9)
Rase – nei. (%)†		
Asiatisk	4 (1.1)	6 (1.7)
Svart	5 (1.4)	4 (1.1)
Hvit	330 (93.0)	323 (91.2)
Annet	4 (1.1)	3 (0.8)
Manglende data	12 (3.4)	18 (5.1)
ECOG-ytelsesstatus-skår - antall (%)‡		
0	221 (62.3)	230 (65.0)
1	114 (32.1)	108 (30.5)
2	19 (5.4)	16 (4.5)
3	1 (0.3)	0
Type målbar sykdom – antall (%)		
IgG	204 (57.5)	185 (52.3)
IgA	65 (18.3)	85 (24.0)
Annet§	13 (3.7)	11 (3.1)
Kun påvist i urinen	43 (12.1)	46 (13.0)
Oppdaget kun i serumfrie lette kjeder	29 (8.2)	27 (7.6)
Type kunne ikke evalueres	1 (0.3)	0
ISS sykdomsstadium – nei/totalt antall (%)¶		
I	186/355 (52.4)	178/353 (50.4)
II	114/355 (32.1)	125/353 (35.4)

	DVRd (N=355)	**VRd (N=354)**
III	55/355 (15.5)	50/353 (14.2)
Cytogenetisk risiko – antall (%)‖		
Standard	264 (74.4)	266 (75.1)
Høyt	76 (21.4)	78 (22.0)
Ubestemt	15 (4.2)	10 (2.8)
Mediantid siden diagnosen multippelt myelom (spenn) – måneder	1.2 (0.0-46.5)	1.1 (0.1-184.6)

Behandlingsvarighet for daratumumab

I PERSEUS-studien ble daratumumab seponert hos pasientene som nådde de forhåndsdefinerte kriteriene. Ved det primære datakuttet var 15 % av pasientene fortsatt på behandling med daratumumab, mens 85 % hadde avsluttet behandlingen. J & J oppgir at for induksjons- og konsolideringsfasen brukes direkte KM-data for tid til behandlingsstopp (TTD) fra PERSEUS-studien for behandlingsvarighet i den innsende analysen.

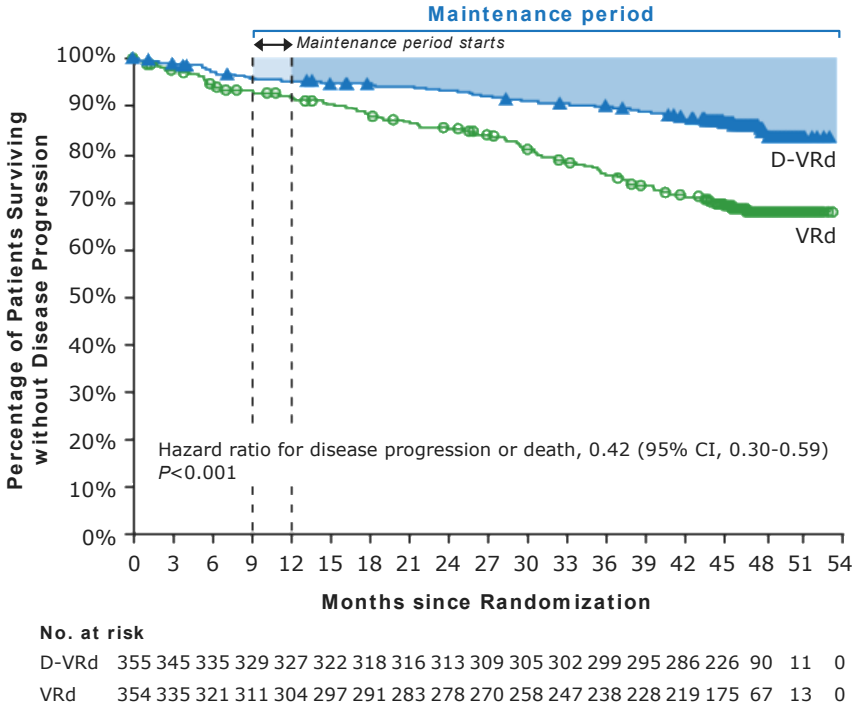
Relativ effekt

Relativ effekt ved det primære datakuttet

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS (primærendepunkt) ble vurdert av en uavhengig, blindet vurderingskomité (independent review committee, IRC) i henhold til IMWG-kriteriene. Det ble observert en signifikant forbedring i PFS for DVRd sammenlignet med VRd, med en stratifiserte hazard ratio (HR) på 0,42 (95 % KI: 0,30–0,59; P<0,001). Dette representerer en 58 % reduksjon i hasard for sykdomsprogresjon eller død for pasienter behandlet med DVRd. Den estimerte 48-måneders PFS-raten var 84,3 % (95 % KI: 79,5–88,1) i DVRd-gruppen versus 67,7 % (95 % KI: 62,2–72,6) i VRd-gruppen.

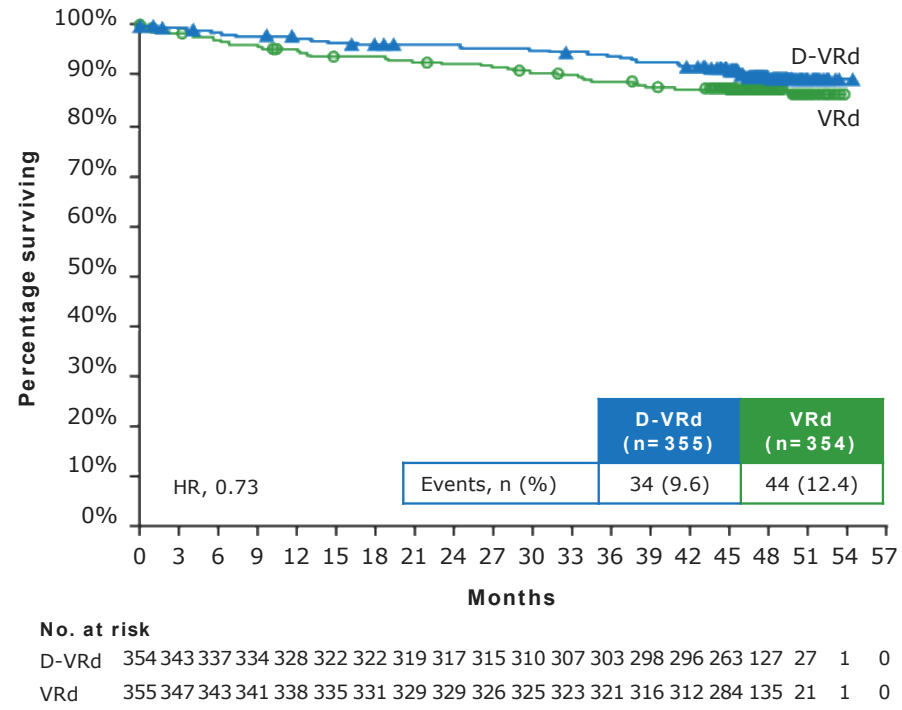
Kaplan-Meier (KM)-kurvene, vist i Figur 4, separerte tidlig (før 12 måneder) og forble adskilt gjennom hele oppfølgingsperioden.



Figur 4. Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse (ITT analyse settet).

Total overlevelse (OS)

Data på totaloverlevelse (OS, sekundært endepunkt) var umodne på tidspunktet for den primære effektanalysen (median oppfølgingstid på 47,5 måneder). Det ble observert en numerisk fordel for DVRd sammenlignet med VRd, med en HR på 0,73, (95 % KI: 0,47–1,14).



Figur 5. Kaplan-Meier plot for total overlevelse (OS) (ITT analyse settet).

MRD negativ CR-rate

Den totale andelen pasienter med minimal restsykdom (MRD)-negativitet (MRD-negativ status ved terskel 10^{-5} kombinert med komplett respons eller bedre [≥CR]) var signifikant høyere med DVRd sammenlignet med VRd (75,2 % vs. 47,5 % (odds ratio [OR] 3,40 (95 % KI 2,47, 4,69; p=0,0001). Andelen pasienter med vedvarende MRD-negativitet (≥12 måneder) var også signifikant høyere med DVRd sammenlignet med VRd (64,8 % versus 29,7 %; OR 4,42; 95 % KI: 3,22 – 6,08; p < 0,0001).

Relativ effekt ved det oppdaterte datakuttet

Ved en oppdatert analyse med median oppfølgingstid på 81,3 måneder viste PERSEUS-studien fortsatt en tydelig fordel for DVRd etterfulgt av DR sammenlignet med VRd etterfulgt av R hos transplantasjonsaktuelle pasienter med nydiagnostisert myelomatose.

Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var ikke nådd i DVRd-DR-armen, sammenlignet med 81,45 måneder i VRd-R-armen (HR 0,35; 95 % KI 0,26–0,46; p<0,0001), og estimert 72-måneders PFS var henholdsvis 81,1 % og 56,1 %.

MRD-negativitet med minst komplett respons (≥CR) var 77,2 % versus 50,3 % ved terskel 10^{-5} (OR 3,41; 95 % KI 2,46–4,73; p<0,0001) og vedvarende MRD-negativitet ved 10^{-5} med ≥CR i minst 12 måneder ble oppnådd hos 70,4 % versus 36,2 % (OR 4,29; 95 % KI 3,13–5,89; p<0,0001).

OS-dataene var fortsatt umodne, med median OS ikke nådd i noen av armene; 72-måneders OS var 85,9 % versus 78,6 %, med HR 0,57 (95 % KI 0,40–0,81; p=0,0018), basert på henholdsvis 51 og 84 dødsfall. I DVRd-DR-armen hadde 73,3 % av pasientene som mottok vedlikeholdsbehandling seponert daratumumab i henhold til protokollens MRD-styrte kriterier, og 74,2 % av disse hadde ikke gjenopptatt daratumumab ved analysetidspunktet.

Uønskede medisinske hendelser

I PERSEUS-studien var de viktigste bivirkningene knyttet til bruk av daratumumab, cytopenier og infeksjoner. De vanligste behandlingsutløste bivirkningene (TEAE) av grad 3–4 var nøytropeni (62,1 % med D-VRd versus 51,0 % med VRd) og trombocytopeni (29,1 % versus 17,3 %).

Alvorlige TEAE forekom hos 57,0 % av pasientene behandlet med D-VRd og 49,3 % av pasientene behandlet med VRd. Den vanligste alvorlige bivirkningen var pneumoni (11,4 % versus 6,1 %). Behandlingsseponering grunnet TEAE forekom hos 8,8 % i D-VRd-armen og 21,3 % i VRd-armen.

Grad 5 TEAE forekom hos 3,7 % av pasientene i D-VRd-armen og 4,6 % i VRd-armen. Det ble ikke identifisert nye sikkerhetssignaler, og sikkerhetsprofilen var i samsvar med den kjente bivirkningsprofilen for de enkelte legemidlene. Det ble ikke rapportert nye sikkerhetssignaler ved den forlengede oppfølgingen.

CEPHEUS-studien (9)

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i for Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (DVRd) sammenlignet med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) i ikke-transplantabel pasientpopulasjon er basert på resultater fra ITT populasjonen i CEPHEUS studien (NCT03652064). Studien er presentert i Kapittel 2.

Pasientpopulasjon

Baslinjekarakteristikker for ITT populasjonen fra CEPHEUS studien er presentert i tabellen under. Sammenlignet med PERSEUS studien var pasientene eldre med en median alder på 70 år (variasjon: 31 til 80 år). Femti prosent var menn, og majoriteten hadde en ECOG skår på 0 eller 1 (90%). Atten prosent var yngre enn 70 år og var ikke aktuelle for transplantasjon, og 27 % var yngre

enn 70 år men hadde utsatt transplantasjon. Videre hadde 34 % sykdom i ISS-stadium I, 38 % hadde ISS-stadium II, 28 % hadde ISS stadium III, 75 % hadde standardrisiko cytogenetikk, 13 % hadde høyrisiko cytogenetikk (del17p, t[4;14], t[14;16]).

Karakteristika	D-VRd (N = 197)	VRd (N = 198)	Totalt (N = 395)
Alder (år)			
Antall pasienter	197	198	395
Gjennomsnitt (SD)	69,0 (7,01)	68,9 (7,31)	69,0 (7,15)
Median	70,0	70,0	70,0
Variasjonsbredde	42–79	31–80	31–80
Kjønn, n (%)			
Kvinner	110 (55,8)	87 (43,9)	197 (49,9)
Menn	87 (44,2)	111 (56,1)	198 (50,1)
Etnisitet/rase, n (%)			
Asiatisk	11 (5,6)	14 (7,1)	25 (6,3)
Svart eller afroamerikansk	10 (5,1)	9 (4,5)	19 (4,8)
Innfødt hawaiier eller annen stillehavsøyboer	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Hvit	162 (82,2)	156 (78,8)	318 (80,5)
Ikke rapportert	13 (6,6)	16 (8,1)	29 (7,3)
Annen	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,8)
ECOG Performance Status, n (%)			
ECOG 0	71 (36,0)	84 (42,4)	155 (39,2)
ECOG 1	103 (52,3)	100 (50,5)	203 (51,4)
ECOG 2	23 (11,7)	14 (7,1)	37 (9,4)
ISS-stadium[1], n (%)			
Stadium I	68 (34,5)	68 (34,3)	136 (34,4)
Stadium II	73 (37,1)	75 (37,9)	148 (37,5)
Stadium III	56 (28,4)	55 (27,8)	111 (28,1)
Tid siden MM-diagnose (måneder)			
Gjennomsnitt (SD)	1,49 (1,028)	1,60 (1,100)	1,54 (1,065)
Median	1,15	1,26	1,18
Variasjonsbredde	0,4–5,8	0,3–8,0	0,3–8,0
Cytogenetisk risiko[2], n (%)			
Standard risiko	149 (75,6)	149 (75,3)	298 (75,4)
Høy risiko	25 (12,7)	27 (13,6)	52 (13,2)

del(17p)	12 (6,1)	14 (7,1)	26 (6,6)
t(4;14)	12 (6,1)	13 (6,6)	25 (6,3)
t(14;16)	4 (2,0)	2 (1,0)	6 (1,5)
Ikke evaluerbar eller manglende	23 (11,7)	22 (11,1)	45 (11,4)
Transplantasjonsstatus, n (%)			
Ikke transplantasjonskandidat	144 (73,1)	145 (73,2)	289 (73,2)
Transplantasjon utsatt[3]	53 (26,9)	53 (26,8)	106 (26,8)

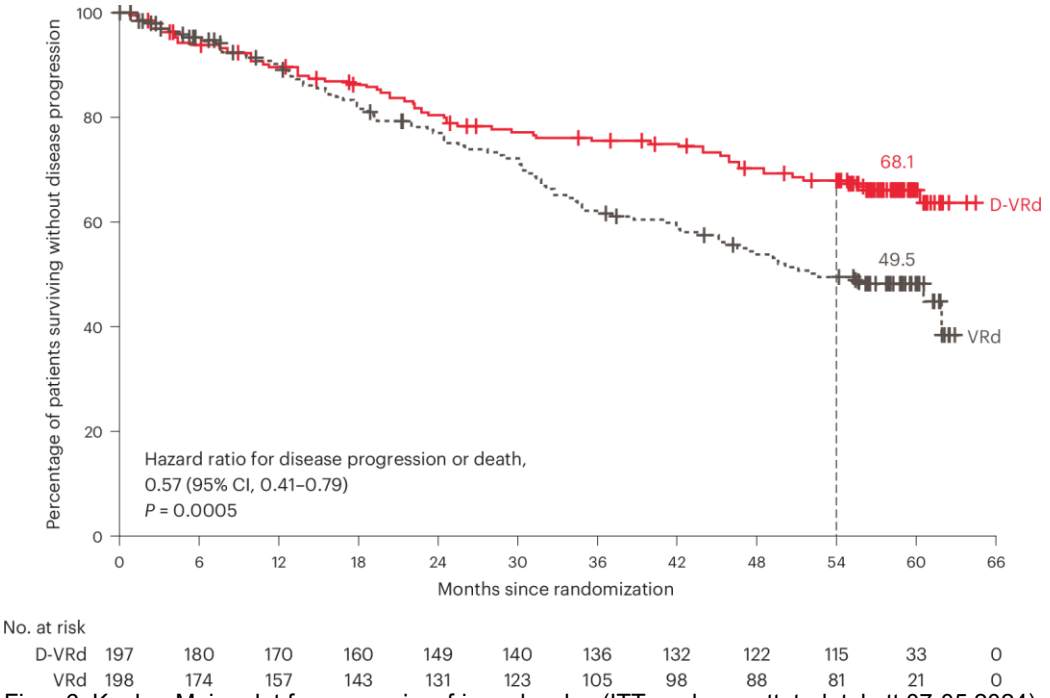
Forkortelser: BSA = kroppsoverflate (body surface area); del = delesjon; D-VRd = daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH = fluorescens in situ-hybridisering; ISS = International Staging System; ITT = intention-to-treat-populasjonen; MM = myelomatose; PFS = progresjonsfri overlevelse; SD = standardavvik; t = translokasjon; VRd = bortezomib, lenalidomid og deksametason.
Merknader: Prosentandelene er beregnet med antall pasienter med tilgjengelige data i hver kohort som nevner. Kategoriene for etnisitet/rase er gjengitt slik de er rapportert i kildedokumentet og samsvarer ikke nødvendigvis med anbefalt inkluderende terminologi.
a) ISS-stadium er fastsatt på grunnlag av kombinasjonen av serumkonsentrasjonene av β2-mikroglobulin og albumin.
b) Standard risiko omfatter pasienter som var negative for del(17p), t(14;16) eller t(4;14) ved FISH. Høy risiko omfatter pasienter som var positive for én eller flere av del(17p), t(14;16) eller t(4;14) ved FISH.
c) Autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) var ikke planlagt som initial behandling.
Kilde: Clinical Study Report for CEPHEUS (14).

Relativ effekt

Relative effektresultater fra CEPHEUS studien baserer seg på data-kutt 07.05.2024 med en median oppfølgingstid på 58,7 måneder.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

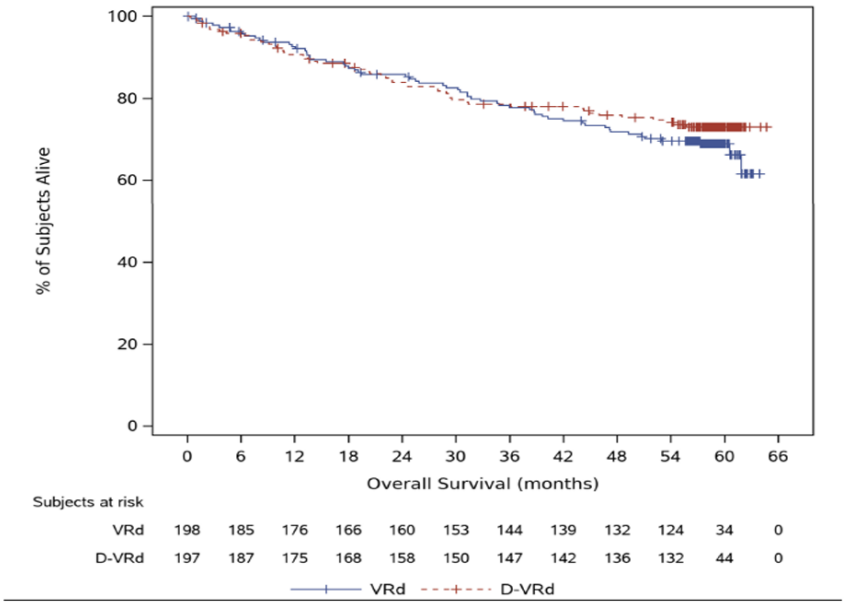
PFS (sekundærendepunkt) ble vurdert av utprøver, i henhold til IMWG-kriteriene. Ved datakuttet hadde 32 % og 46 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen opplevd en PFS hendelse. Det ble observert en signifikant forbedring i PFS for DVRd sammenlignet med VRd, med en hazard ratio (HR) på 0,57 (95 % KI: 0,41, 0,79). Dette representerer en 43 % reduksjon i hasard for sykdomsprogresjon eller død for pasienter behandlet med DVRd. Median PFS var ikke nådd i DVRd-armen og var 52,6 måneder i VRd-armen. Estimerte PFS-rater ved 54 måneder var 68,1 % (95 % KI: 60,8–74,3) i D-VRd-armen og 49,5 % (95 % KI: 41,8–56,8) i VRd-armen.



Figur 6. Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse (ITT analyse settet, datakutt 07-05.2024).

Total overlevelse (OS)

Data på totaloverlevelse (OS, sekundært endepunkt) var umodne på tidspunktet for den finale OS-analysen, med 25,9 % og 30,3 % av hendelsene nådd i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Det ble observert en numerisk fordel for DVRD sammenlignet med VRd, med en HR på 0,85, (95 % KI: 0,58–1,24).



Figur 7. Kaplan-Meier plot for total overlevelse (OS) (ITT analyse settet).

Totalt døde 24 pasienter av covid-19 (21,6 % av alle dødsfall i studien), hvorav 15 i D-VRd-armen og 9 i VRd-armen. Av disse inntraff 21 dødsfall i løpet av toppperioden av den globale covid-19-pandemien i 2020 og 2021, mens kun tre dødsfall inntraff i 2022 (etter at covid-19-vaksiner ble tilgjengelige).

To sensitivitetsanalyser av totaloverlevelse (OS), der det ble justert for effekten av covid-19-relaterte dødsfall, viste en mer uttalt behandlingseffekt av D-VRd sammenlignet med VRd. I analysen der covid-19-relaterte dødsfall ble sensurert, var hasardraten (HR) 0,69 (95 % KI: 0,45–1,05). I analysen

der covid-19-relaterte dødsfall ble behandlet som en konkurrerende risiko, var hasardraten for dødsfall av andre årsaker enn covid-19 0,67 (95 % KI: 0,44–1,03).

MRD negativ CR-rate (primær endepunkt)

Den totale andelen pasienter med minimal restsykdom (MRD)-negativitet (MRD-negativ status ved terskel 10^{-5} kombinert med komplett respons eller bedre [≥CR]) var signifikant høyere med DVRd sammenlignet med VRd (60,9 % versus 39,4 %; odds ratio [OR] 2,37; 95 % KI: 1,58–3,55; p < 0,0001). Andelen pasienter med vedvarende MRD-negativitet (≥12 måneder) var også signifikant høyere med DVRd sammenlignet med VRd (48,7 % versus 26,3 %; OR 2,63; 95 % KI: 1,73–4,00; p < 0,0001).

Uønskede medisinske hendelser

I CEPHEUS studien var de viktigste bivirkningen knyttet til bruk av daratumumab, cytopenier og infeksjoner. De vanligste behandlingsutløste bivirkningene (TEAE) av grad 3–4 var nøytropeni (44,2 % med DVRd versus 29,7 % med VRd) og trombocytopeni (28,4 % versus 20,0 %).

Alvorlige TEAE forekom hos 72,1 % av pasientene behandlet med DVRd og 67,2 % av pasientene behandlet med VRd. Den vanligste alvorlige bivirkningen var pneumoni (13,7 % versus 12,8 %). Behandlingsseponering grunnet TEAE forekom hos 7,6 % i DVRd-armen og 15,9 % i VRd-armen.

Grad 5 TEAE som ikke var relatert til covid-19 forekom hos 10,7 % av pasientene i DVRd-armen og 7,7 % i VRd-armen. Covid-19-relaterte grad 5 TEAE forekom hos henholdsvis 6,1 % og 3,1 %. Etter justering for behandlingseksponering var forekomsten av grad 5 TEAE sammenlignbar mellom behandlingsarmene.

Bivirkningsprofilen i CEPHEUS og PERSEUS fremstår overordnet som ganske sammenlignbar, med de samme hovedsignalene for DVRd sammenlignet med VRd alene. I begge studier var tillegg av daratumumab assosiert med høyere forekomst av hematologisk toksisitet (særlig nøytropeni og trombocytopeni), flere infeksjoner, og flere alvorlige bivirkninger.

IMROZ-studien (10)

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet for isatuksimab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (IVRd) sammenlignet med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) i en transplantasjons-ikke-aktuell pasientpopulasjon med nydiagnostisert myelomatose er basert på resultater fra ITT-populasjonen i IMROZ-studien (NCT03319667). Studien er presentert i kapittel 2.

Pasientpopulasjon

Baslinjekarakteristika for ITT-populasjonen i IMROZ-studien er presentert i tabellen under. Sammenlignet med PERSEUS-studien var pasientene eldre, med en median alder på 72 år (variasjon: 55 til 80 år). Omtrent halvparten av pasientene var menn (54 % i IVRd-armen og 52 % i VRd-armen), og majoriteten hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1 (89 %). Kun 4 % av pasientene var yngre enn 65 år, mens 70 % var 70 år eller eldre.

De fleste pasientene hadde R-ISS-stadium I eller II (88 %), mens 11 % hadde stadium III. Omtrent 78 % hadde standardrisiko cytogenetikk, mens 15–19 % hadde høyrisiko cytogenetikk definert som del(17p), t(4;14) eller t(14;16).

Karakteristika	**Isatuksimab-VRd (N=265)**	**VRd (N=181)**
Alder		
Median (variasjonsbredde), år	72 (60–80)	72 (55–80)
Aldersfordeling, n (%)		
<65 år	8 (3,0)	9 (5,0)
65–69 år	73 (27,5)	47 (26,0)
70–74 år	115 (43,4)	68 (37,6)
75–80 år	69 (26,0)	57 (31,5)
Kjønn, n (%)		
Kvinner	122 (46,0)	87 (48,1)
Menn	143 (54,0)	94 (51,9)
Etnisitet/rase†, n (%)		
Amerikansk urfolk eller Alaska-innfødt	4 (1,5)	1 (0,6)
Asiatisk	31 (11,7)	17 (9,4)
Svart	2 (0,8)	2 (1,1)
Innfødt hawaiier eller annen stillehavsøyboer	1 (0,4)	1 (0,6)
Hvit	192 (72,5)	131 (72,4)
Ikke rapportert/manglende data	35 (13,2)	29 (16,0)
ECOG funksjonsstatus‡, n (%)		
ECOG 0 eller 1	235 (88,7)	162 (89,5)

ECOG >1	30 (11,3)	19 (10,5)
Estimert GFR <60 ml/min/1,73 m², n (%)§	66 (24,9)	62 (34,3)
Ekstramedullær sykdom ved inklusjon, n (%)¶	18 (6,8)	6 (3,3)
Tid siden første MM-diagnose, median (variasjonsbredde), måneder	1,2 (0,3–48,9)	1,2 (0,3–37,7)
Myelomatose-subtype ved baseline, n (%)		
IgG	171 (64,5)	115 (63,5)
Ikke-IgG	94 (35,5)	66 (36,5)
IgA	57 (21,5)	41 (22,7)
Kun lettkjede-myelomatose‖	32 (12,1)	21 (11,6)
R-ISS-stadium ved baseline, n (%)**		
Stadium I eller II	234 (88,3)	157 (86,7)
Stadium III	29 (10,9)	21 (11,6)
Ikke klassifisert	2 (0,8)	3 (1,7)
Cytogenetisk risiko ved baseline, n (%)		
Standard risiko	207 (78,1)	140 (77,3)
Høy risiko††	40 (15,1)	34 (18,8)
Ukjent/manglende data	18 (6,8)	7 (3,9)
Høyrisiko kromosomavvik og 1q21+, n (%)‡‡	19 (7,2)	15 (8,3)
Kromosomavvik, n (%)§§		
1q21+	95 (35,8)	70 (38,7)
Amplifikasjon av 1q21	32 (12,1)	23 (12,7)
Del(17p) med 50 %-grense	15 (5,7)	9 (5,0)

Sammenlignet med CEPHEUS fremstår IMROZ som mer entydig rettet mot en transplantasjons-ikke-aktuell populasjon, mens CEPHEUS også inkluderte enkelte yngre pasienter med utsatt transplantasjon. Pasientpopulasjonen i IMROZ vurderes derfor å være klinisk relevant for norsk praksis i den delen av førstelinjepopulasjonen som ikke er aktuelle for HMAS.

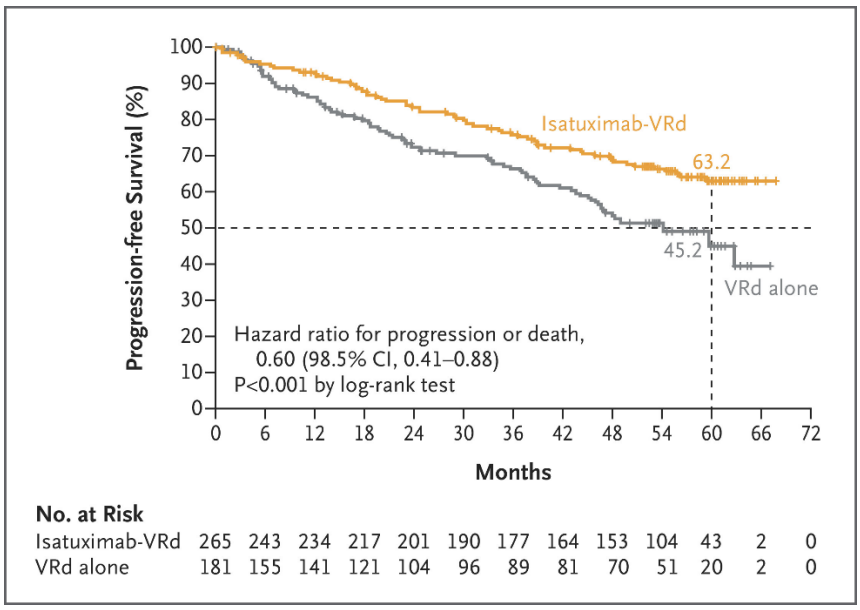
Relativ effekt

Relative effektresultater fra IMROZ studien baserer seg på datakutt 26.09.2023, med en median oppfølgingstid på 59,7 måneder.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS ble vurdert av en uavhengig vurderingskomite i henhold til IMWG-kriteriene. Ved datakuttet hadde 32 % og 43 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen opplevd en PFS hendelse. Det ble observert en signifikant forbedring i PFS for IVRd sammenlignet med VRd, med en hazard ratio (HR) på 0,6 (95 % KI: 0,41, 0,88). Dette representerer en 40 % reduksjon i hasard for

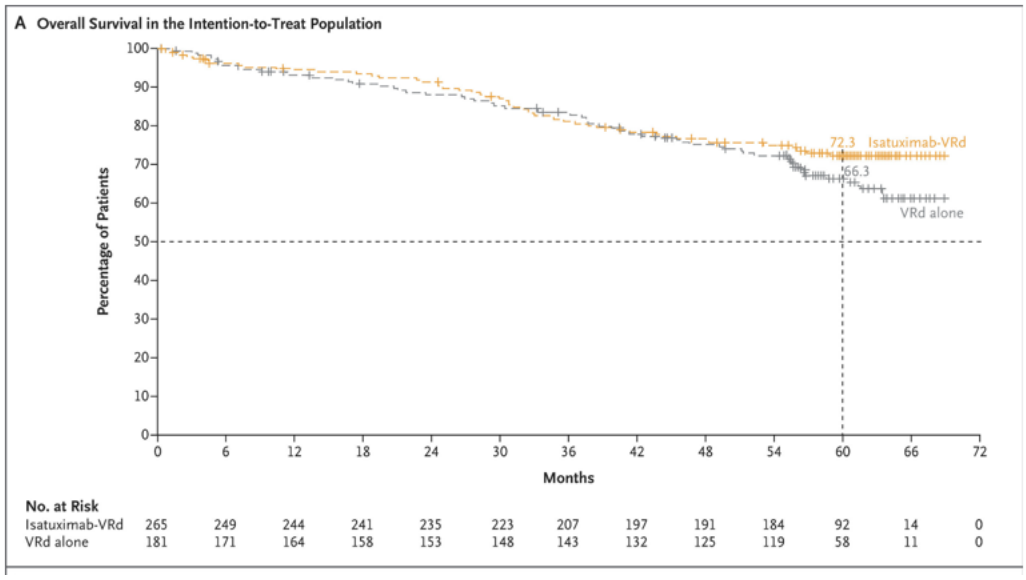
sykdomsprogresjon eller død for pasienter behandlet med IVRd. Median PFS var ikke nådd i IVRd-armen og var 54,3 måneder i VRD armen. Estimerte PFS-rater ved 60 måneder var 63,2 % (95 % KI:) i IVRd-armen og 45,2 % (95 % KI:) i VRd-armen.



Figur 8. Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse (ITT analyse settet, datakutt 26.09.2023).

Total overlevelse (OS)

Data for totaloverlevelse (OS, sekundært endepunkt) var umodne ved datakuttet (26.09.2023). Det ble observert en numerisk fordel i favør av IVRd, men forskjellen var ikke statistisk sikker. Hazard ratio for OS var rapportert til om lag 0,78, med konfidensintervall som krysset 1. Resultatene for OS må derfor tolkes med varsomhet på nåværende tidspunkt.



Figur 9. Kaplan-Meier plot for total overlevelse (ITT analyse settet, datakutt 26.09.2023).

MRD-negativrate

IMROZ viste høyere grad av dyp respons med IVRd enn med VRd alene. Andelen pasienter som oppnådde MRD-negativitet var høyere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen. MRD-negativitet ble vurdert med høy sensitivitet (vanligvis 10^{-5}) og var knyttet til pasienter med dyp respons, herunder CR eller bedre, i tråd med studiedefinisjonen.

Forskjellen mellom behandlingsarmene taler for at tillegg av isatuksimab øker sannsynligheten for dyp og vedvarende respons sammenlignet med VRd alene.

Uønskede medisinske hendelser

Bivirkningsprofilen i IMROZ fremstår i hovedsak som forventet for et regime der et anti-CD38-antistoff legges til VRd. De viktigste tilleggstoksisitetene var i hovedsak hematologiske bivirkninger og infeksjoner, herunder særlig økt forekomst av nøytropeni og infeksjonsrelaterte hendelser.

Overordnet synes sikkerhetsprofilen i IMROZ å være sammenlignbar med det som er observert ved tillegg av daratumumab til VRd i PERSEUS og CEPHEUS, ved at anti-CD38-tillegg gir økt grad av cytopenier og infeksjoner, men uten at dette endrer det generelle toksisitetsbildet vesentlig utover det som er forventet for behandlingsprinsippet

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Johnson & Johnson takker DMP for muligheten til å gi innspill til rapport og beslutningsgrunnlaget. Vi setter pris på innsatsen DMP har gjort for å innarbeide oppdaterte og relevante data fra PERSEUS på kort varsel. Dette gir et bedre og mer balansert beslutningsgrunnlag. Vi vil særlig fremheve tre forhold.

1. Forenklet vurdering og sannsynlig kostnadseffektivitet

Johnson & Johnson foreslo opprinnelig en kostnad-per-QALY-analyse, men åpnet for en forenklet vurdering dersom det med tilstrekkelig sikkerhet kunne legges til grunn at DVRd er kostnadseffektivt ved aktuell ressursbruk og ved implementering av stoppkriteriene i PERSEUS. DMPs oppdaterte vurdering styrker etter vårt syn grunnlaget for en slik konklusjon. Samtidig viser tidligere erfaring at forenklede analyser kan være utfordrende fordi relevante kostnader og konsekvenser ikke fanges opp. Dette kan gi mindre forutsigbarhet og gjøre det vanskeligere å sikre langsiktig tilgang til behandlingen. Dersom det fortsatt foreligger vesentlig usikkerhet, bør den innsendte kostnad-per-QALY-analysen vurderes. (1)

2. Budsjettkonsekvensene er trolig lavere enn anslått

DMP påpeker at kostnadene for HMAS-aktuelle pasienter kan være noe overestimert. Beregningene bygger på det første datakuttet og fanger derfor ikke opp all senere seponering i tråd med stoppkriteriene. DMP skriver også at tidligere bruk av en CD38-rettet behandling normalt vil redusere bruken av slike behandlinger i senere linjer. Denne effekten er ikke hensyntatt i konklusjonen.

Den forenklede analysen fanger heller ikke fullt ut at utsatt progresjon kan utsette eller redusere kostnader i senere behandlingslinjer. Ved det oppdaterte datakuttet i PERSEUS hadde 14,2 % i DVRd-armen og 39,2 % i kontrollarmen startet andrelinjebehandling. (2)

Samlet tilsier dette at de reelle budsjettkonsekvensene er lavere enn anslått.

3. Systematisk økonomisk motivert off-label bruk bør ikke bli standardpraksis

Dette gjelder ikke legens adgang til individuelt begrunnet off-label forskrivning. Johnson & Johnson er bekymret for en økende praksis der bruk utenfor godkjent indikasjon etableres systematisk og primært av økonomiske hensyn, til tross for at det foreligger et godkjent behandlingsregime med konkret klinisk dokumentasjon.

Beslutningstakerne og øvrige aktører i den videre prosessen, herunder Sykehusinnkjøp HF, bør sikre at beslutningen og den praktiske oppfølgingen ikke legger til rette for eller fører til systematisk økonomisk motivert off-label bruk. En beslutning om innføring må gi aktørene forutsigbare rammer, bygge på den konkrete kliniske dokumentasjonen for det godkjente behandlingsregimet og ikke kunne tolkes som støtte for bruk utenfor godkjent indikasjon av økonomiske hensyn. En slik praksis vil over tid svekke pasienttilgangen i Norge, undergrave verdien av regimespesifikk dokumentasjon og redusere insentivene til å gjennomføre kliniske studier og søke om indikasjonsutvidelser. (3) Vi ber derfor om at disse hensynene legges til grunn i den videre beslutningsprosessen.

Kilder

1. Nye metoder. *Anmodning om vurdering: ID2025_078 – daratumumab (Darzalex) i kombinasjon til behandling av myelomatose* [PDF]. Mottatt 22. september 2025. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/metoder/ID2025_078/. Besøkt 8. oktober 2026.

2. International Myeloma Society. *Long-Term Outcomes With Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (DVRd) Versus VRd in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE-NDMM) in the Phase 3 PERSEUS Study*. Abstract, IMS Annual Meeting 2026. Tilgjengelig fra: https://static.prod01.ue1.p.pcomm.net/ims26/content/pdf26/IMS2026AbstractsandEmbargoPolicy.pdf. Besøkt 8. oktober 2026.

3. Valgardsson S, Suseg P. *Bruk utenfor godkjent preparatomtale skal ikke være en sparestrategi*. Tidsskr Nor Legeforen. 2026;146. Tilgjengelig fra: https://tidsskriftet.no/2026/08/debatt/bruk-utenfor-godkjent-preparatomtale-skal-ikke-vaere-en-sparestrategi. Besøkt 8. oktober 2026.