Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2025_078**
Handelsnavn (virkestoff)	Darzalex (daratumumab)
Virkningsmekanisme	Anti-CD38 monoklonalt antistoff.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Legemidlet har markedsføringstillatelse (MT) i Europa for andre indikasjoner. Positiv opinion i EMA for den nye indikasjonen ble gikk i oktober 2024 (EMA/H/C/4077/II/072). Det ble gitt MT i Norge for den aktuelle indikasjonen 23.10.2024.
Indikasjon	Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose. Fra anmodningen: Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid, bortezomib og deksametason (DVRd + DR/R) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.
Dosering	Daratumumab: Subkutan formulering for injeksjon, 1800 mg Dosering (én syklus = 28 dager): Ukentlig i syklus 1-2 Hver andre uke i syklus 3–6. Doseringen angitt i anmodningen er basert på PERSEUS-studien. PERSEUS-studien benytter samme dose av daratumumab som anbefalt i preparatomtalen og Nasjonalt Handlingsprogram for myelomatose. Doseringen av bortezomib, lenalidomid og deksametason, samt bruken av høstekur og HMAS, avviker noe fra handlingsprogrammet. Dosen som ble brukt for intervensjonen i PERSEUS-studien: **Induksjonsfase og konsolideringsfase (6 sykluser, 28 dager per syklus):** Daratumumab: 1800 mg (subkutan) hver uke i syklus 1-2 og annenhver uke 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. **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. Hvis MRD-negativitet vedvart 12 måneder, oppnådd en fullstendig respons eller bedre respons, samt fått vedlikeholdsbehandling minst 24 måneder: seponeres daratumumab
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Johnson & Johnson Innovative Medicine
Bakgrunn	Det er tidligere gjort en vurdering av en lignende legemiddelkombinasjon (uten tillegg av bortezomib), for en annen pasientpopulasjon,

	ID2019_079: Daratumumab, lenalidomid og deksametason i kombinasjonsbehandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Denne er innført, og innføringen er knyttet til en pris-volum-avtale. I tillegg er tilsvarende legemiddelkombinasjon med isatuksimab (vurdert faglig likeverdig som daratumumab) besluttet innført, ID2024_072: Isatuksimab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Anbefalt induksjonsregime i Norge for pasienter som **er** kandidater for HMAS <70 år, er bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. Imidlertid regnes daratumumab, lenalidomid, bortezomib og deksametason (Dara-VRd) som beste regimet ifølge Nasjonalt Handlingsprogram og Legeforeningen. Ifølge Johnson & Johnson vil omtrent 143 pasienter være aktuelle for behandling årlig, basert på tall fra Multiple Myeloma Registry Central Norway 2025.
Begrunnelse i forslag	Leverandør viser til registerdata og uttalelsene fra klinikere om at yngre pasienter responderer bedre på daratumumab sammenlignet med eldre, og på bakgrunn av dette anbefaler at daratumumab innføres for yngre pasienter ettersom et lignende regime allerede er refundert for eldre pasienter gjennom ID2019_079. Leverandør foreslår en kostnadseffektivitetsanalyse eller en forenklet metodevurdering. Klinikerne konsultert av leverandør foretrekker et behandlingsstoppkriterie i tråd med PERSEUS-protokollen. Imidlertid nevner klinikere at en standardisert stoppregel for alle pasienter, for eksempel etter to år, anses som akseptabel for klinisk implementering, gitt at flertallet av pasientene i DVRd-armen oppnådde vedvarende MRD-negativitet.
Preliminær PICO[1]	**P:** Voksne pasienter mellom 18-70 år med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. **I:** Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason for induksjon og konsolidering. Daratumumab og lenalidomid ELLER lenalidomid for vedlikeholdsbehandling (DVRd + DR/R). **C:** Samme som dagens standardbehandling (handlingsprogrammet for myelomatose): Bortezomib, lenalidomid og deksametason for induksjon og konsolidering, og lenalidomid for vedlikeholdsbehandling. **O:** Primærendepunkt er progresjonsfri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkt; ORR, komplett respons eller bedre rate, total MRD-negativitetsrate, totaloverlevelse (OS), PFS2, tid til respons, varighet av respons, og EQ-5D-5L.
Vurdering fra Direktoratet for	PERSEUS-studien er en multisenter fase III, åpen, randomisert studie som sammenligner behandling med daratumumab i kombinasjon med

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

medisinske produkter	bortezomib, lenalidomid og deksametason mot behandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason hos pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er kvalifisert for høydosebehandling og HMAS. Den kliniske studien PERSEUS utgjør det kliniske grunnlaget for anmodningen, og dokumenterer at behandlingen gir bedre effekt enn komparatorarmen. DMP vurderer studiedesignet som egnet for en helseøkonomisk analyse, og komparatoren i studien anses å være en relevant komparator for norske forhold. Leverandør opplyser i anmodningen at det er gitt refusjon til samme pasientpopulasjon, bare eldre, med henvisning til ID2019_079. DMP mener det imidlertid er viktig å understreke at den yngre aktuelle pasientgruppen representerer en klinisk distinkt populasjon, slik at kostnadseffektiviteten fra ID2019_079 ikke uten videre kan overføres til denne saken. Videre er den yngre pasientgruppen kvalifisert for HMAS, i motsetning til pasientene i ID2019_079, noe som innebærer et ulikt behandlingsløp mellom pasientgruppene. DMP påpeker også at metodevurderingen ID2019_079 ikke omfatter samme behandlingsregime som i denne saken, da bortezomib ikke inngår i intervensjonsarmen i metodevurderingen. Leverandør viser til at innføringen av ID2019_079 er knyttet til en pris-volum-avtale. Den eksisterende pris-volumavtalen antas av leverandør å kunne utvides til å dekke den nye indikasjonen, dersom metoden innføres. Leverandør mener at behandlingsstoppkriteriet i PERSEUS for den nye indikasjonen muliggjør en kortere behandlingstid for pasientene i denne indikasjonen sammenlignet med pasientene i ID2019_079, og at dette dermed vil kunne redusere ressursbruken. DMP påpeker at selv om behandlingsstoppkriteriet mulig kan føre til kortere behandlingstid for de yngre pasientene, har eldre pasienter (>70 år) vanligvis kortere behandlingstid enn yngre (<70 år) når behandlingen gis frem til progresjon. Det er derfor usikkert om et behandlingsstoppkriterium for yngre pasienter faktisk vil redusere ressursbruken sammenlignet med de eldre pasientene i ID2019_079 som behandles frem til progresjon.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP vurderer at effekten og kostnadene fra ID2019_079 ikke kan direkte overføres til den nye indikasjonen, ettersom de yngre pasientene i denne saken utgjør en annen populasjon og gjennomgår et annerledes behandlingsløp enn pasientene i ID2019_079. DMP vurderer imidlertid at det kan være hensiktsmessig med et enklere beslutningsunderlag enn en kostnad-nytte-analyse i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
25.11.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

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