



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

E. de Groot
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024044330

2024044330

Datum 16 januari 2025
Betreft Advies sluisgeneesmiddel daratumumab (Darzalex®) voor de
behandeling van amyloïdose

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van daratumumab (Darzalex®) voor de behandeling van amyloïdose. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van daratumumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Daratumumab (Darzalex®) in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische vrije lichte keten (*Amyloid Light chain, AL*) amyloïdose.

Amyloïdose is een stapelingsziekte van verkeerd gevouwen eiwitten, die gaan samenklonteren en dan zogenoemde amyloïdevezels vormen. Door afzetting en ophoping van deze amyloïdevezels in de weefsels van vitale organen, zoals hart, nieren, lever en zenuwen worden deze progressief beschadigd.

Claim registratiehouder

Daratumumab (Darzalex®) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (Dara+CyBorD) heeft voor bovengenoemde indicatie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD) alleen.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om daratumumab voor amyloïdose niet op te nemen in het basispakket.

Het Zorginstituut stelt vast dat daratumumab voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de behandeling met CyBorD alleen. Echter, de kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder heeft aangeleverd is van onvoldoende kwaliteit. De uitkomsten kunnen niet gebruikt worden bij de besluitvorming. Daarom kan het Zorginstituut geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit en geen advies geven ten behoeve van eventuele prijsonderhandelingen. Dit is voor u en voor het Zorginstituut essentieel, omdat vergoeding van daratumumab tegen de huidige vraagprijs van de

registratiehouder mogelijk leidt tot een niet-kosteneffectieve behandeling. Daarnaast leidt de hoge prijs in combinatie met het aantal patiënten tot een budgetimpact die alleen maatschappelijk verantwoord is bij een kosteneffectieve behandeling. Het Zorginstituut realiseert zich dat de uitkomst van de beoordeling door het Zorginstituut voor patiënten en behandelaren teleurstellend is. Het Zorginstituut nodigt de fabrikant dan ook uit om de farmaco-economische analyse aan te passen.

Zorginstituut Nederland

Datum
16 januari 2025

Onze referentie
2024044330

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft het Zorginstituut geadviseerd over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen zijn tijdens het proces geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

De behandeling van AL-amyloïdose staat beschreven in de richtlijn 'Behandeling systemische AL-amyloïdose' uit 2020. Doel van de behandeling is om een snelle en diepe hematologische respons te verkrijgen omdat dit de beste prognose geeft. Er is op dit moment nog geen farmacologische behandeling geregistreerd en vergoed specifiek voor AL-amyloïdose en de behandeling ervan is daarom gebaseerd op antiplasmacel gerichte therapie zoals wordt gebruikt bij multipel myeloom.

De conditie van de patiënt bij de diagnose bepaalt de behandeling. Patiënten die fit genoeg zijn om autologe stamceltransplantatie (ASCT) te ondergaan worden eerst onderworpen aan een regime van cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (CyBorD), waarna hoge dosis melfalan (HDM) en ASCT volgt. De meeste patiënten zijn echter niet fit voor ASCT (~80%) en krijgen standaard een behandeling met CyBorD. Deze behandeling wordt na de eerste 3 maanden geëvalueerd op effectiviteit waarna de keuze wordt gemaakt of de behandeling door moet gaan, of een tweedelijns behandeling moet worden ingezet. Dit is van belang omdat bij onvoldoende respons van de behandeling tijdig moet worden geschakeld naar een alternatieve behandeling om verdere amyloïde-ophoping en

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport Beoordelingskader kosteneffectiviteit van zorg (2024). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

daarop volgende orgaanschade te voorkomen. Op dit moment is daratumumab één van de tweedelijns behandelingen van AL-amyloïdose.

In de gecontroleerde, open-label fase 3 ANDROMEDA-studie is daratumumab onderzocht als eerstelijns behandeling in combinatie met de standaardbehandeling CyBorD, en vergeleken met de standaardbehandeling CyBorD. De beroepsgroep voorziet voor daratumumab in combinatie met CyBorD een plaats als eerstelijns behandeling van AL-amyloïdose, als vervanging van de huidige standaardbehandeling CyBorD alleen. Er wordt momenteel gewerkt aan de herziening van de Nederlandse richtlijn voor AL-amyloïdose. De HOVON werkgroep multiple myeloom heeft aangegeven dat in deze herziene versie van de richtlijn daratumumab + CyBorD de voorkeur eerstelijns behandeling gaat worden bij volwassenen met nieuw-gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.

Zorginstituut Nederland

Datum

16 januari 2025

Onze referentie

2024044330

Het toevoegen van daratumumab aan de huidige standaardbehandeling met CyBorD resulteert in een toename van het aantal patiënten met een complete hematologische respons. In de studie had 18,1% in de controle-arm en 53,3% in de interventie-arm een complete hematologische respons. Daarnaast nam ook het percentage patiënten met een cardiale en renale respons toe. Dit heeft voorspellende waarde voor de kans van overlijden. De data over de algehele overleving zijn nog immatuur. Er zijn geen aanwijzingen dat toevoeging van daratumumab aan CyBorD resulteert in een klinisch relevante verandering van de kwaliteit van leven tijdens de eerste 24 weken van de behandeling.

Ondanks het ontbreken van enkele cruciale langetermijneffecten komt het Zorginstituut tot de conclusie dat het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling met CyBorD bij volwassenen met nieuw-gediagnosticeerde AL-amyloïdose een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen CyBorD vanwege de grote, positieve effecten op complete hematologische respons en de orgaanrespons, en de positieve correlatie die de hematologische respons en orgaan respons hebben met de algehele overleving.

Daratumumab, in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason, bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 199 patiënten per jaar met daratumumab + CyBorD voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €131.847. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €13,3 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie komt de budgetimpact in jaar 3 op €12,5 miljoen.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder heeft aangeleverd is van onvoldoende kwaliteit. Het Zorginstituut kan hierdoor geen methodologisch betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit geven.

Met name het verschil in overleving tussen de ANDROMEDA studie en het model van de registratiehouder weegt hierbij zwaar mee. De resultaten van het economische model wijken af van de meest recente data van de ANDROMEDA studie. De ANDROMEDA studie toont een 5-jaarsoverleving die wel 20% hoger ligt dan geschat in het model – dit geldt voor beide behandelarmen. Er is door het

Zorginstituut op basis van het model niet te beredeneren wat dit voor effect zou kunnen hebben op de incremental cost effectiveness ratio (ICER⁶). Daarnaast wordt daratumumab in de Nederlandse behandelpraktijk reeds in de tweede lijn ingezet, deze standaard behandeling wordt niet goed meegenomen in het model. Mogelijk wordt hierdoor de overleving te laag ingeschat in de vergelijkende behandelarm, wat kan resulteren in een te optimistische ICER.

Zorginstituut Nederland

Datum
16 januari 2025

Onze referentie
2024044330

Het Zorginstituut is van mening dat er een nieuw model opgesteld dient te worden waarbij de overleving primair wordt gebaseerd op de resultaten van de ANDROMEDA studie. Inmiddels is de finale analyse van de ANDROMEDA studie uitgevoerd en bieden deze data een goede basis voor het opstellen van een nieuw model.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport, farmaco-economisch rapport en de budgetimpactanalyse zijn als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

⁶ De verhouding tussen de verschillen in kosten en effecten noemen we de incrementele kosteneffectiviteitsratio (incremental cost effectiveness ratio, ICER). De effecten van de behandeling drukken we uit in QALY's. Dit is de afkorting van Quality Adjusted Life Years. Het betekent: gewonnen levensjaar van goede kwaliteit. Het aantal QALY's berekenen we door het aantal levensjaren van de patiënt te vermenigvuldigen met de gemiddelde kwaliteit van leven voor zover die samenhangt met gezondheid. Met de QALY kunnen we de kosteneffectiviteit van verschillende soorten behandelingen voor verschillende soorten aandoeningen met elkaar vergelijken. Rapport Beoordelingskader kosteneffectiviteit van zorg (2024). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport daratumumab (Darzalex®) bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL- amyloïdose

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief

17 december 2024

Colofon

Zaaknummer	2023046049
Volgnummer	2024025466
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	S. van Rijn
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	17
3.3.1	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	23
3.4.1	Overige overwegingen	23
3.5	Ervaring	24
3.6	Toepasbaarheid	24
3.7	Gebruiksgemak	25
4	Eindbeoordeling	27
4.1	Bespreking relevante aspecten	27
4.2	Eindconclusie	28
5	Farmacotherapeutisch Kompas	29
5.1	Oud advies	29
5.2	Nieuw advies	29
	Bijlage 1: Zoekstrategie	30
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	31
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	32
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	33
	Bijlage 5: Baseline tabel¹⁶	34
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	36

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete respons
CyBorD	Velcade® (Bortezomib), Cyclofosfamide, dexamethasonCyclofosfamide, bortezomib, dexamethason
Dara+CyBorD	Daratumumab, Cyclofosfamide, bortezomib, dexamethasonVelcade® (Bortezomib), Cyclofosfamide, dexamethason
dVLK	Ratio betrokken en niet betrokken vrije lichte ketens
EMA	European Medicine Agency
EMN	European Myeloma Network
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDM	Hoge dosis melfalan
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IRC	Independent review committee
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MCS	Mental Component Summary
MID	Minimal Important Difference
NKR	Nederlandse Kanker Registratie
NVvH	Nederlandse Vereniging voor Hematologie
PCS	Physical Component Summary
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SF-36	Short Form 36
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEAE	Treatment emergent adverse event
≥VGPR	Very good partial respons of beter
VLK	Vrije lichte keten

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van Daratumumab (Darzalex®) bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose. Daratumumab, in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en Dexamethason is daarbij vergeleken met Bortezomib, cyclofosfamide, dexamethason op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Daratumumab is de eerste geregistreerde behandeling voor AL-amyloïdose. Het kan worden gebruikt in combinatie met de huidige standaardbehandeling van nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten met systemische AL-amyloïdose.

AL-amyloïdose is een zeldzame, verworven eiwitstapelingsziekte en de meest voorkomende vorm van amyloïdose, waarbij kwaadaardig getransformeerde plasmacellen foutief gevouwen eiwitten produceren die amyloïdevezels vormen. Deze amyloïdevezels slaan neer en hopen zich op in de organen en veroorzaken orgaanschade. De diagnose AL-amyloïdose wordt vaak pas in een vergevorderd stadium van de ziekte gesteld omdat de symptomen aanvankelijk mild, aspecifiek en gevarieerd zijn als gevolg van het progressieve karakter van de ziekte en de betrokkenheid van verschillende organen. De mediane overleving na diagnose is 4 tot 5 jaar. De standaardbehandeling bestaat uit een combinatie van cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason en doel van de behandeling is het behalen van een diepe hematologische respons omdat dit prognostische waarde heeft voor de mortaliteit.

De effectiviteit van daratumumab is getest in de ANDROMEDA-studie en uit de gegevens komt naar voren dat meer patiënten een complete hematologische respons behalen als zij worden behandeld met daratumumab. Omdat de hematologische respons prognostische waarde heeft voor de mortaliteit is deze uitkomstmaat een belangrijke surrogaat uitkomstmaat bij de behandeling van AL-amyloïdose. Uit de primaire publicatie komt nog geen gunstig effect van daratumumab op mortaliteit naar voren, maar uit een latere interim analyse blijkt dat de puntschatter een klinisch relevant gunstig effect van daratumumab op mortaliteit toont.

Ook leidt de behandeling met daratumumab tot klinisch relevante toename van een cardiale en renale respons. Ondanks de gunstige effecten van daratumumab is een verandering van de kwaliteit van leven voor de patiënten niet aangetoond omdat controlegegevens onvoldoende zijn gemeten in de studie.

Ondanks het ontbreken van cruciale lange termijneffecten op mortaliteit en kwaliteit van leven adviseert het Zorginstituut dat daratumumab toegevoegd aan de standaardbehandeling meerwaarde heeft voor de patiënt vanwege de overtuigende effecten op het behalen van een complete hematologische respons en het behalen van cardiale en renale respons.

Daratumumab bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 december 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van Daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Daratumumab (Darzalex®)

Type toedieningsvorm¹:

1.800 mg oplossing voor subcutane injectie van 15 ml (120 mg/ml).

Geregistreerde indicatie¹:

Daratumumab is geïndiceerd in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische vrije lichte keten (*Amyloïd Light chain, AL*) amyloïdose.

Claim van de registratiehouder:

Daratumumab (Darzalex®) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (Dara+CyBorD) heeft een aanzienlijke therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD) voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische lichte keten (AL-)amyloïdose. Dit werd aangetoond in de direct vergelijkende gerandomiseerde fase III studie tussen Dara+CyBorD en CyBorD (ANDROMEDA).

Doseringsadvies¹:

De aanbevolen dosis van Darzalex oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelingschema:

Behandelingschema Darzalex voor AL-amyloïdose, in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (behandelingschema met cycli van 4 weken)^a

Weken	Schema
Week 1 tot 8	Q1W (in totaal 8 doses)
Week 9 tot 24 ^b	Q2W (in totaal 8 doses)
Week 25 en verder tot progressie ^c	Q4W

^a In de klinische studie werd Darzalex gegeven tot ziekteprogressie of maximaal 24 cycli (~2 jaar) vanaf de eerste dosis van de studiemedicatie.

^b De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 9.

^c De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 25.

Samenstelling¹:

Elke injectieflacon van 15 ml oplossing voor injectie bevat 1.800 mg Daratumumab (120 mg/ml).

Werkingsmechanisme¹:

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1κ-antilichaam (mAb) dat bindt aan het CD38-eiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van cellen bij diverse hematologische maligniteiten, waaronder klonale plasmacellen bij multipel myeloom en AL-amyloïdose, alsook op het oppervlak van andere celtypen en weefsels. Het CD38-eiwit heeft meerdere functies zoals receptor-gemedieerde adhesie, signalering en enzymatische activiteit. Er is aangetoond dat daratumumab in vivo de groei van tumorcellen die CD38 tot expressie brengen, sterk remt. Op basis van in-vitro-studies blijkt dat daratumumab meerdere effectorfuncties kan gebruiken, wat leidt tot immunologisch gemedieerde tumorcelddoding. Deze studies suggereren dat daratumumab tumorcel lyse kan induceren, door middel van complementafhankelijke

cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose in maligniteiten waarin CD38 tot expressie komt. Daratumumab induceert apoptose in vitro na Fc-gemedieerde cross-linking. Daarnaast moduleert daratumumab de enzymatische activiteit van CD38 en zorgt zo voor remming van de activiteit van cyclase-enzymen en stimulatie van de activiteit van hydrolasen. De significantie van deze in-vitro-effecten in een klinische setting, en de implicaties ervan op de tumorgroei, worden niet goed begrepen.

Bijzonderheden:

Daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason is de eerste EMA-geregistreerde behandeling voor AL-amyloïdose. Het medicijn is door de Minister van VWS in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Daratumumab (in combinatie met andere geneesmiddelen) is voor de indicatie multipel myeloom reeds beoordeeld door het Zorginstituut.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Amyloïdose is een stapelingsziekte van verkeerd gevouwen eiwitten die gaan samenklonteren en dan zogenoemde amyloïdevezels vormen. Door afzetting en ophoping van deze amyloïdevezels in de weefsels van vitale organen, zoals hart, nieren, lever en zenuwen worden deze progressief beschadigd.

De meest voorkomende vorm van amyloïdose is AL-amyloïdose. Het is een verworven vorm van amyloïdose en is dus niet erfelijk. Bij AL-amyloïdose produceert een kwaadaardig getransformeerde, klonale plasmacel populatie amyloïdevezels van abnormale vrije lichte keteneiwitten (VLK), het zogenaamde amyloïde lichte keten (AL). De gevormde amyloïdevezels kunnen zich vervolgens via de bloedbaan door het hele lichaam verplaatsen en neerslaan in verschillende organen, met orgaanschade tot gevolg. Als de ophoping van amyloïdevezels zich beperkt tot één orgaan of weefsel, dan wordt er gesproken van lokale amyloïdose. Zijn er meerdere organen of weefsels aangedaan, is er sprake van systemische amyloïdose^{2, 3}.

1.2.2 Symptomen en ernst

AL-amyloïdose is een ernstige en progressieve ziekte met een grote invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt. AL-amyloïdose is een complex en heterogeen ziektebeeld waarbij de symptomen en het ziektebeloop kunnen variëren tussen patiënten. De symptomen zijn afhankelijk van de organen die het meest zijn aangedaan en er zijn meestal meerdere organen tegelijkertijd betrokken. De organen die het vaakst zijn aangedaan zijn: het hart (>50%), de nieren (>60%), de weke delen (>15%), het centraal zenuwstelsel (~15%) en de lever (>10%)²⁻⁴.

De ophoping van amyloïdevezels in het hart leidt tot cardiomyopathie waardoor de functie van het hart steeds verder achtergaat. Patiënten krijgen hierdoor last van klachten als kortademigheid, vermoeidheid en uiteindelijk ook hartfalen. De betrokkenheid van het hart heeft de grootste invloed op het dagelijks leven van patiënten met AL-amyloïdose. Daarnaast is het een belangrijkste prognostische factor voor de overleving. Voor de bepaling van de mate en de ernst van de betrokkenheid van het hart wordt in Nederland gebruik gemaakt van de Europese aanpassing van het Mayo stadiëringssystem uit 2004. Een hogere stadium betekent een grotere kans op sterfte².

In de nieren leidt de ophoping van de amyloïdevezels tot het achteruitgaan van de nierfunctie. Patiënten hebben in het begin vooral last van klachten als eiwitten in de urine (albuminurie). Het steeds verder beschadigen van de nieren leidt tot een verminderde nierfunctie, het ontstaan van een nefrotisch syndroom en uiteindelijk nierfalen. De patiënt zelf heeft vaak pas last van deze klachten in een laat stadium van de nierziekte. Voor het bepalen van de ernst van de nierziekte wordt gebruik gemaakt van een prognostische score die aangeeft wat de kans op nierfalen is².

Naast de betrokkenheid van het hart en de nieren kunnen patiënten ook last hebben van klachten als een vergrote lever, tintelingen in handen en voeten, neuropathie, maag-darm klachten zoals diarree of obstipatie, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Door de vaak zeer aspecifieke en variabele symptomen worden patiënten meestal pas in een later stadium gediagnosticeerd waardoor de kans op onomkeerbare orgaanschade groter is. Specifieke klachten die kunnen wijzen op AL-amyloïdose zijn een vergrote en verdikte tong (macroglossie), blauwe plekken rond de ogen en nageldystrofie, maar deze klachten komen bij minder dan één derde van de patiënten voor. Uit recent onderzoek in Nederland blijkt dat de gemiddelde leeftijd van patiënten 64 jaar is bij diagnose en dat gemiddelde tijd tot diagnose van AL-amyloïdose op dit moment bijna 15 maanden bedraagt⁵.

Uit data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) blijkt dat na 1 jaar de overleving van patiënten van 65 jaar of jonger 74% is, terwijl bij patiënten ouder dan 65 de overleving na 1 jaar zakt naar 58%⁶. Een grote, retrospectieve studie op data van 4.480 patiënten van het European Myeloma Network (EMN23⁷) toont een mediane algehele overleving (OS) van 46,7 maanden (post-2010) en een vroege mortaliteit binnen de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling van 14,4%. Deze data komt redelijk overeen met data uit een Nederlands cohort, waar een mediane OS van 53,5 maanden en een 2-jaarsoverleving van 66% wordt gevonden⁵. De betrokkenheid van het hart en het aantal aangedane organen zijn de belangrijkste prognostische factoren.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De NVvH spreekt van een incidentie van 8 patiënten per miljoen mensen per jaar, dat komt neer op ongeveer 140 nieuwe patiënten per jaar². Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), beheerder van de NKR, spreekt in 2022 over 10 patiënten per miljoen inwoners per jaar en dit komt neer op een incidentie van 180 nieuw gediagnosticeerde patiënten per jaar⁸. Het amyloïdose Expertisenetwerk gaat uit van circa 160 nieuwe patiënten per jaar⁹, een aantal dat door de beroepsgroep tevens wordt aangehouden met het oog op groei van het aantal diagnoses door verbeterde aandacht voor de ziekte.

Omdat de NKR pas sinds 2017 gegevens bijhoudt over AL-amyloïdose, is de precieze prevalentie slechts te benaderen. De beroepsgroep gaat uit van ongeveer 750 patiënten op dit moment, maar verwacht een groei als gevolg van verbeterde diagnose en behandelingen. Bij een incidentie oplopend naar 160 diagnoses per jaar gaat het Zorginstituut uit van een prevalentie van ongeveer 1000 tot 1200 patiënten.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er is op dit moment nog geen farmacologische behandeling vergoed specifiek voor AL-amyloïdose en de behandeling ervan is daarom gebaseerd op antiplasmacel gerichte therapie zoals wordt gebruikt bij multipel myeloom.

De behandeling van AL-amyloïdose staat beschreven in de richtlijn 'Behandeling systemische AL-amyloïdose' van de HOVON en de NVvH uit 2020². Doel van de behandeling is om een snelle en diepe hematologische respons te verkrijgen omdat dit de beste prognose voor overleving geeft. Voor het bepalen van de mate van hematologische respons wordt gekeken naar de hoeveelheid van het abnormale VLK en het normale VLK in het bloed. Een complete hematologische respons betekent dat de VLK ratio is genormaliseerd en ook de absolute waarde van de hoeveelheid betrokken lichte keten normaal is. Ook is er geen M-proteïne meetbaar in serum en urine. Dit betekent dat er geen abnormaal VLK eiwit wordt geproduceerd waardoor de vorming en ophoping van de amyloïdevezels stopt. Het behalen van een complete hematologische respons heeft een HR voor mortaliteit van 0,21 (95% CI 0,13-0,34) ten opzichte van het niet behalen van een complete respons. Daarnaast is ook het behalen van orgaanrespons een doel van de behandeling. Een orgaanrespons houdt in dat de functie van de aangedane organen verbetert.

De klinische conditie van de patiënt bij de diagnose bepaalt de behandeling. Patiënten die fit genoeg zijn om autologe stamceltransplantatie (ASCT) te ondergaan worden eerst onderworpen

aan een regime van cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (CyBorD), waarna hoge dosis melfalan (HDM) en ASCT volgt. De meeste patiënten zijn echter niet fit voor ASCT vanwege ernstige opgelopen orgaanschade en andere comorbiditeiten (~80%) en krijgen standaard een behandeling met CyBorD. Deze behandeling wordt na de eerste 3 maanden geëvalueerd op effectiviteit waarna de keuze wordt gemaakt of de behandeling door moet gaan, of een tweedelijns behandeling moet worden ingezet. Dit is van belang omdat bij onvoldoende respons van de behandeling tijdig moet worden geschakeld naar een alternatieve behandeling om verdere amyloïde-ophoping en daarop volgende orgaanschade te voorkomen. Bij contra-indicatie voor bortezomib of als dit slecht wordt verdragen kan uitgeweken worden naar behandelregimes op basis van melfalan of immunomodulerende middelen (IMiDs; thalidomide, lenalidomide of pomalidomide). Deze regimes zijn tevens opties bij een tweedelijnsbehandeling bij een recidief of ziekteprogressie. Op dit moment is daratumumab een keuze in de tweedelijns behandeling van AL-amyloïdose, na progressie of recidief. In de ANDROMEDA-studie is daratumumab getest als eerstelijnsbehandeling in combinatie met de standaardbehandeling CyBorD, en vergeleken met de standaardbehandeling CyBorD. De beroepsgroep voorziet voor daratumumab in combinatie met CyBorD een plaats als eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose, als vervanging van de huidige standaardbehandeling CyBorD. Er wordt momenteel gewerkt aan de herziening van de Nederlandse richtlijn voor AL-amyloïdose. De HOVON werkgroep multiple myeloom heeft aangegeven dat in deze herziene versie van de richtlijn daratumumab + CyBorD de voorkeur eerstelijnsbehandeling gaat worden bij volwassenen met nieuw-gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet Daratumumab (Darzalex®) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose
Interventie	Daratumumab, in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (Dara+CyBorD)
Controle-interventie	Cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (CyBorD)
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mortaliteit- Orgaanrespons- Kwaliteit van leven <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten- Stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Gezien de mediane algehele overleving van 4,5 jaar vereist het Zorginstituut een minimale follow-up van 5 jaar om een effect op mortaliteit aan te tonen. Voor hematologische respons en orgaanresponsen is een minimale follow-up van 10 maanden vereist. Met betrekking tot de veiligheid van de behandeling is een minimale follow-up duur van 2 jaar een vereiste, omdat de maximale behandelduur met daratumumab 2 jaar is.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat dubbelblind, gerandomiseerd en gecontroleerd klinisch onderzoek wenselijk en haalbaar is. Om het effect op kwaliteit van leven goed te meten is een dubbelblinde en gecontroleerde studie essentieel om bias te voorkomen. Omdat de mediane algehele overleving en orgaanresponsen objectief meetbare uitkomstmaten zijn, is blinding van de studie hiervoor niet essentieel.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Mortaliteit

Het Zorginstituut beschouwt mortaliteit als cruciale maat voor een gunstig effect bij AL-amyloïdose. De ziekte kan zonder behandeling progressief en agressief verlopen met een aanzienlijke kans op sterfte binnen het eerste jaar na diagnose. Door het progressieve karakter van de ziekte, presenteert de patiënt zich in eerste instantie met aspecifieke klachten waardoor de uiteindelijke diagnose vaak pas laat kan worden gesteld en de ziekte zich al in een gevorderd stadium bevindt. AL-amyloïdose is dus, zonder een effectieve behandeling, een ziekte met dodelijke afloop. De mediane algehele overleving is in Nederland ongeveer 4,5 jaar.

Indien er onvoldoende vertrouwen is in het effect op mortaliteit bijvoorbeeld vanwege immaturiteit van de data, kan aanvullend worden gekeken naar de hematologische respons als surrogaatuitkomstmaat^{10, 11}. De beroepsgroep ziet het behalen van een snelle en diepe hematologische respons (zeer goede partiële respons of beter) als belangrijkste doel van de behandeling, omdat een complete respons een goede voorspeller is van een grotere kans op orgaanrespons en overleving. Dit blijkt ook uit verschillende wetenschappelijke observationele studies die lieten zien dat patiënten die een complete respons of een zeer goede partiële respons behaalden ook een lagere kans op sterfte hadden¹¹.

Voor het bepalen van de mate van hematologische respons wordt de VLK-ratio en dVLK gebruikt (Tabel 2). De VLK-ratio is de ratio van, en dVLK is het absolute verschil tussen, betrokken en niet-betrokken vrije lichte keteneiwitten. De betrokkenheid heeft betrekking op de vrije lichte keteneiwitten die worden geproduceerd door de abnormale plasmacellen (betrokken) en de normale vrije lichte keteneiwitten die van nature voorkomen in het bloed (niet-betrokken). Het M-proteïne heeft betrekking op detectie van overmatig aanwezige vrije lichte ketens.

Voor de hematologische respons zijn op dit moment nog geen klinische relevantiegrenzen vastgesteld.

Tabel 2: Definitie van hematologische respons²:

Complete respons	CR	VLK-ratio genormaliseerd met ook normale absolute waarde van de betrokken lichte keten (laatste alleen nodig bij patiënten met GFR \geq 60 ml/min) <i>en</i> Serum en 24 uren urine negatief voor M-proteïne bepaald met immuunfixatie
Gemodificeerde complete respons	mCR	Patiënten met M-proteïne-negatief serum en urine via immuunfixatie, die geen genormaliseerde VLK-ratio bereikten vanwege suppressie van niet betrokken serum VLK beneden de ondergrens van normaal (VLK-ratio abnormaal of normaal) en die genormaliseerde of onder beneden grens van normaal betrokken VLK bereikten
Zeer goede partiële respons	VGPR	Vermindering in de dVLK waarde <40 mg/L
Partiële respons	PR	Vermindering van \geq 50% dVLK waarde
Geen respons	NR	Minder dan PR, geen progressie
Progressie	PD	<i>Vanaf CR:</i> abnormale VLK-ratio en verdubbeling absolute waarde van betrokken VLK (vanaf laagste waarde) of weer meetbaar M-proteïne

		<i>Vanaf start therapie, PR of geen respons:</i> betrokken VLK waarde stijging van minimaal $\geq 50\%$ en ook minimaal >100 mg/L of 50% toename M-proteïne en waarde >5 g/L of 50% toename M-proteïne urine >200 mg/dag
--	--	---

Orgaanrespons

Het Zorginstituut beschouwt de orgaanrespons als een cruciale uitkomstmaat omdat het falen van de organen als gevolg van amyloïde ophoping kan leiden tot ernstige complicaties die van invloed kunnen zijn op de behandeling zelf, alsook op de algehele fitheid en gezondheid van de patiënt en de daarmee samenhangende kwaliteit van leven. Een orgaanrespons kan een verbetering in de kwaliteit van leven en de algehele gezondheid van de patiënten bewerkstelligen doordat symptomen afnemen¹². Met name cardiale betrokkenheid is een belangrijke factor voor zowel de prognose als de algehele gezondheid en de kwaliteit van leven. De meest frequent aangedane organen zijn het hart ($>50\%$), de nieren ($>60\%$) en de lever ($>10\%$) en voor deze organen zijn ook responsecriteria vastgesteld die worden toegepast door de NVvH en HOVON². Een orgaanrespons kan pas worden verwacht (enige tijd) na een diepe hematologische respons.

Tabel 3: Definitie van orgaanrespons voor de nieren, het hart en de lever²:

Orgaan	Responsecriteria
Nieren	$\geq 30\%$ vermindering totaal eiwit in 24 uren urine <i>of</i> Vermindering totaal eiwit naar <0.5 gr/dag zonder verslechtering nierfunctie ($\geq 25\%$ toename start serum creatinine en 25% vermindering van eGFR)
Hart	Vermindering van NT-proBNP van $\geq 30\%$ en minimaal >300 ng/L (35 pmol/L) berekend vanaf startwaarde in patiënten met een NT-proBNP >650 ng/L (77 pmol/L) <i>of</i> NYHA stadium verbetering van minimaal 2 stadia in patiënten met NYHA 3 of 4
Lever	Vermindering van $\geq 50\%$ van afwijkende waarde alkaline fosfatase serum <i>of</i> Vermindering van de levergrootte met meer dan 2 cm

Op dit moment is er voor deze uitkomstmaat nog geen klinische relevantiegrens vastgesteld.

Kwaliteit van Leven

Als gevolg van late diagnoses, orgaanbetrokkenheid en het progressieve karakter is AL-amyloïdose een zeer ingrijpende ziekte die het dagelijks leven voor de patiënt ernstig kan belemmeren. Het Zorginstituut beschouwt de kwaliteit van leven (QoL) van patiënten dus als een cruciale uitkomstmaat en het verbeteren ervan is een belangrijk doel van de behandeling van de ziekte. De HOVON of de NVvH hanteert geen standaard meetinstrument voor kwaliteit van leven maar in de VS heeft de FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in samenwerking met het Amyloidosis Research Consortium (ARC) het Amyloidosis Forum opgericht en hebben naar aanleiding daarvan aanbevelingen uitgebracht met betrekking tot patiënt gerapporteerde uitkomsten over kwaliteit van leven¹³. Dit forum heeft geconcludeerd dat de SF-36 Health Survey en de Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29

(PROMIS-29) het meest relevant en van toepassing zijn op patiënten met AL-Amyloïdose. Het SF-36 instrument bestaat uit 36 items die samen 8 schalen omvatten. Aan de hand van de uitkomsten op deze schalen kunnen een mentale component score en een fysieke component score (MCS, PCS) berekend worden die lopen van 0 tot 100.

Klinische relevantiegrens:

Voor de SF-36 is geen indicatie-specifieke klinische relevantiegrens vastgesteld. De klinische relevantiegrens voor de algehele populatie is ≥ 10 punten¹⁴. Voor de PROMIS-29 is geen klinische relevantiegrens vastgesteld.

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten' en 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut op 7 oktober 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over Daratumumab en Bortezomib, cyclofosfamide, dexamethason bij nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose in volwassen patiënten. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- (Netwerk)meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies die voldoen aan de PICO.
- Engelstalig.

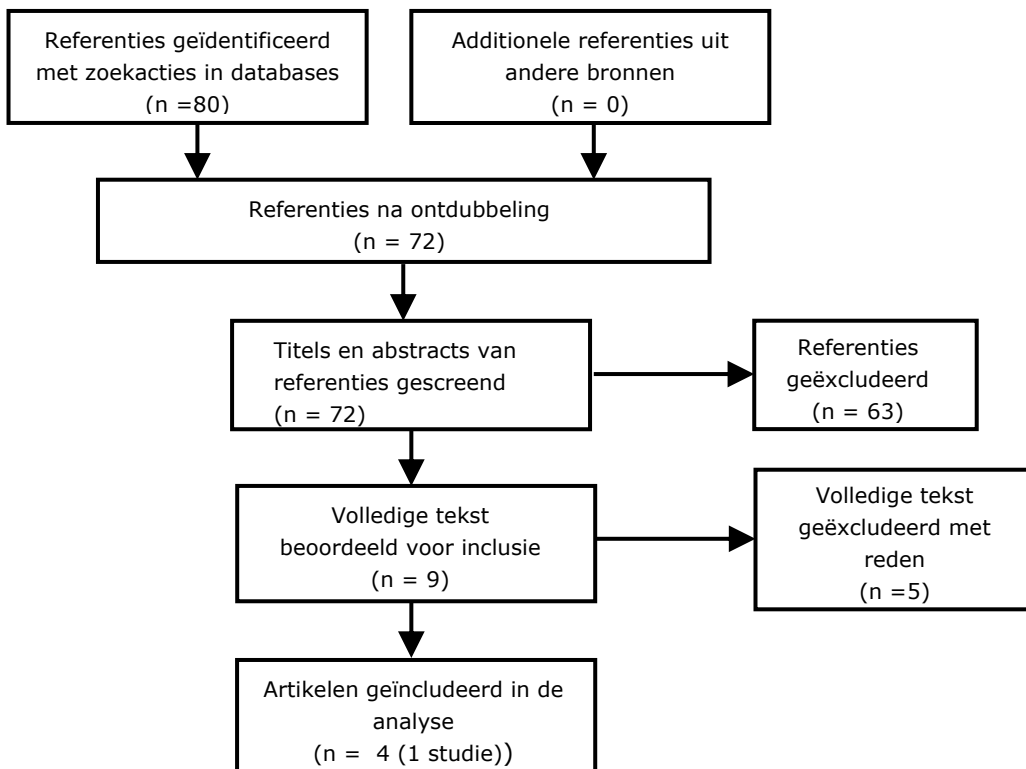
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen; abstracts.
- Beschouwende artikelen; Expert opinion, 'state-of-the-art', case-reports, niet-systemische reviews.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 80 referenties, waarvan één gepubliceerde studie (4 gepubliceerde artikelen) voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

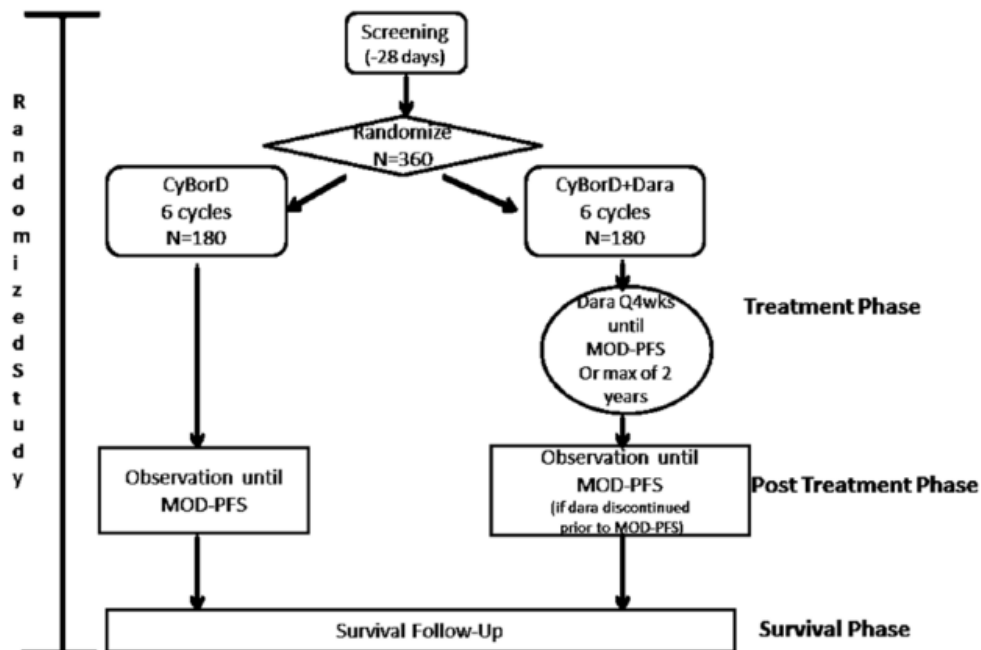
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De ANDROMEDA studie (NCT03201965) is een open-label, gerandomiseerde en actief gecontroleerde multicenter fase 3 studie.

In de studie zijn 388 patiënten (waarvan 11 Nederlandse patiënten) geïncludeerd van minstens 18 jaar oud met een histopathologische diagnose van systemische AL-amyloïdose, minstens één aangedaan orgaan, met meetbare, hematologische ziekte en zonder eerdere behandeling voor de ziekte. De patiënten werden gestratificeerd op cardiale status¹⁵ (I, II, IIIA), de beschikbaarheid van transplantatie in het land van behandeling voor deze patiënten en de renale functie (creatinineklaring, ≥ 60 ml/min. of < 60 ml/min.) en daarna 1:1 gerandomiseerd. Dit leidde tot een interventie-arm van 195 patiënten en een controle-arm van 193 patiënten.

De behandeling bestond uit bortezomib subcutaan, cyclofosfamide en dexamethason in een wekelijks schema. De interventie-arm kreeg daar bovenop daratumumab subcutaan toegediend, de controle-arm niet. De totale duur van de behandeling was 6 cycli van 4 weken voor de controle-arm en maximaal 24 cycli van 4 weken voor de interventie-arm en er werd doorbehandeld tot progressie van de ziekte, de aanvang van een vervolghtherapie of tot de maximale duur van 24 cycli (ongeveer 2 jaar), welke situatie zich als eerste voordeed. Figuur 1 is een schematische weergave van de studie.

Figuur 1: Schematisch overzicht van de ANDROMEDA studie.



Afkortingen: Dara; daratumumab. CyBorD; Cyclofosfamide, bortezomib, dexamethason. MOD-PFS; major organ deterioration progression-free survival. SC; subcutaan. QxW; elke x-aantal weken.

Het primaire eindpunt van deze studie was een complete hematologische respons in de intent-to-treat (ITT) populatie (alle patiënten die in de randomisatie zijn meegenomen), bevestigd door een onafhankelijke, geblindeerde beoordelingscommissie. Secundaire eindpunten waren overleving vrij van significante orgaanachteruitgang of hematologische progressie (MOD-PFS, een composieteindpunt bestaande uit hart- of nierfalen, hematologische progressie of dood), orgaanrespons, algehele overleving, complete hematologische respons op 6 maanden, hematologische, partiële respons of beter, tijd tot- en duur van de complete hematologische respons, tijd tot een volgende behandeling en vermindering van de vermoeidheid.

Naast de primaire analyse van ANDROMEDA¹⁶, hebben een zestal aanvullende analyses plaatsgevonden op de studieresultaten: Een safety run-in¹⁷, een farmacokinetiek en blootstelling- responsmodellering¹⁸, een analyse op uitkomsten per cardiale status⁴, een analyse van de invloed van cytogenetische afwijkingen¹⁹, een analyse op de kwaliteit van leven¹⁴ en een subgroep analyse Aziatische subpopulatie²⁰.

De primaire analyse van de studie vond plaats nadat alle patiënten minstens 6 maanden in de studie zaten. De studie loopt nog verder en op het moment van schrijven van dit rapport zijn er, na de primaire analyse (IA1), nog twee aanvullende interim-analyses (IA2 en IA3) uitgevoerd die nog niet zijn gepubliceerd. De data van IA1 heeft een mediane follow-up van 11,4 maanden is gebruikt voor de publicatie van de primaire analyse¹⁶, de data van IA2 heeft een mediane follow-up van 20,3 maanden, is een aanvulling en vormt de basis van de registratie en de EPAR bij de EMA. IA3 is een recente aanvulling op de data met een mediane follow-up van 25,8 maanden.

De ANDROMEDA-studie is open-label van ontwerp en hoewel dit niet optimaal is, heeft dit geen grote gevolgen voor de onzekerheid van de meeste uitkomstmaten zoals mortaliteit, hematologische respons en orgaanrespons en ook niet voor de uitkomstmaten van ongunstige effecten omdat deze uitkomstmaten objectief zijn te meten. Echter, voor patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten met betrekking tot kwaliteit van leven leidt dit wel tot onzekerheid over de uitkomsten.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Mortaliteit

De mortaliteit van AL-amyloïdose is geanalyseerd in de primaire analyse van de ANDROMEDA-studie (IA1)¹⁶. Bij een mediane follow-up van 11,4 maanden zijn in de interventie-arm van de studie 27 van de 195 patiënten (13,8%) overleden. In de controle-arm van de interventie zijn 29 van de 193 patiënten overleden (15,0%). Het Zorginstituut heeft voor de kans op sterfte een RR berekend van 0,92 (95% CI 0,57-1,50) voor Dara+CyBorD vergeleken met CyBorD.

Er is onvoldoende vertrouwen in het bewijs voor mortaliteit omdat de follow-up van 11,4 maanden van de ANDROMEDA-studie aanzienlijk minder is dan de mediane overleving van 4,5 jaar. De mortaliteitsdata is nog immatuur (14,4%). Er is tevens sprake van onzekerheid over het effect vanwege onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de beide klinische relevantiegrenzen doorkruist. Het bewijs is daardoor van zeer lage kwaliteit.

Uit de literatuur blijkt dat er een duidelijke correlatie is tussen de diepte van hematologische respons en algehele overleving en mortaliteit^{10, 11}. Een meta-analyse geeft aan dat de Hazard ratio (HR) voor het risico op mortaliteit 0,21 (95% CI 0,13-0,34) is bij het behalen van een complete hematologische respons. In de ANDROMEDA-studie behalen 104 van de 195 patiënten (53,3%) een complete hematologische respons met de behandeling van daratumumab. In de controle-arm van de studie zijn dit 35 van de 193 patiënten (18,1%). Het Zorginstituut heeft het RR berekend op 2,94 (95% CI 2,12-4,08).

Er is sprake van onzekerheid over het effect door ernstige mate van indirect bewijs omdat hematologische respons een surrogaatuitkomstmaat is voor de mortaliteit. Ook is er onduidelijkheid is over de validiteit omdat deze niet is gevalideerd voor dezelfde geneesmiddelenklasse als daratumumab (therapeutische antilichamen). Het is niet zeker dat het effect op hematologische respons met deze geneesmiddelenklasse zich op lange termijn zal vertalen naar een effect op mortaliteit.

GRADE-conclusie

Het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in de eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op overlijden (mortaliteit, gemeten door de complete hematologische respons).

Orgaanrespons

In de ANDROMEDA-studie¹⁶ zijn de cardiale respons en renale respons apart gerapporteerd. Bij AL-amyloïdose is er vaak sprake van de betrokkenheid van meerdere organen en dus kunnen patiënten zowel een cardiale respons als een renale respons behalen. 71,4% van de patiënten in de studie had bij aanvang van de behandeling cardiale betrokkenheid en 59% had renale betrokkenheid. 65,5% van de patiënten had twee of meer organen betrokken bij de ziekte. De

verdeling van deze basiskenmerken over de interventie-arm en de controle-arm waren gelijk (zie bijlage 5).

In de interventie-arm van de studie zijn 118 patiënten beschikbaar voor evaluatie van cardiale respons, waarvan er 49 een respons hebben (41,5%). In de controle-arm zijn er 26 van de 117 evalueerbare patiënten met een cardiale respons (22,2%). Door het Zorginstituut werd voor de cardiale respons een RR berekend van 1,87 (95% CI 1,25-2,79) voor Dara+CyBorD vergeleken met CyBorD.

Voor evaluatie van het aantal patiënten met een renale respons zijn 117 patiënten in de interventie-arm beschikbaar, waarvan 62 met een respons (53,0%). In de controle-arm hebben 27 van de 113 patiënten een renale respons (23,9%). Het Zorginstituut heeft voor de renale respons voor de directe vergelijking tussen Dara+CyBorD en CyBorD een RR berekend van 2,22 (95% CI 1,53-3,21).

Hepatische respons is in de studie niet gerapporteerd.

GRADE-conclusie:

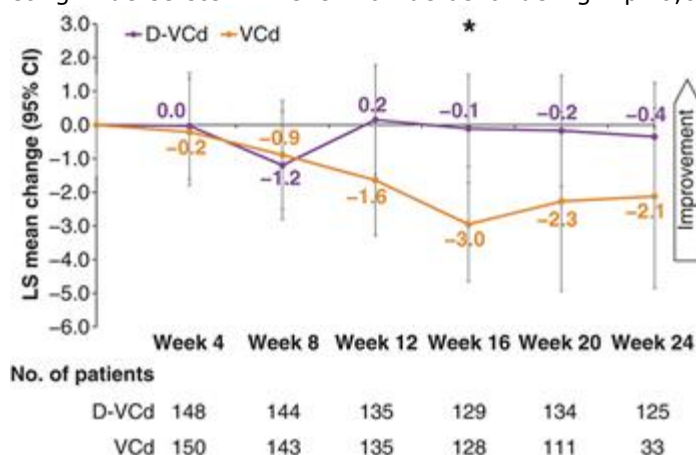
Het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in de eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op cardiale respons en renale respons.

Kwaliteit van leven (QoL)

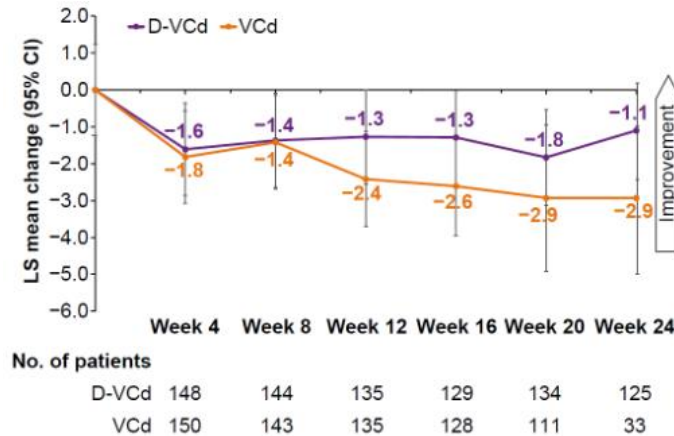
De kwaliteit van leven van patiënten in de ANDROMEDA-studie is gepubliceerd in een apart artikel¹⁴ en patiënt-gerapporteerde uitkomsten zijn gemeten met SF-36 en dit instrument is gevalideerd voor patiënten met AL-amyloïdose. De scores van SF-36 wordt gebruikt om een mentale component (MCS) en een fysieke component (PCS) te berekenen.

Het behandelingseffect op de kwaliteit van leven is gemeten door middel van de kleinste kwadraten gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting (LS mean change from baseline). In onderstaande figuur is het verloop van de patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat in de behandelingscyclus 1 tot en met 6 (24 weken) van de behandeling voor beide armen van de studie weergegeven. Tijdens deze behandelingscycli wordt de controle-arm van de studie beiden behandeld met CyBorD waar bovenop in de interventie-arm daratumumab wordt gegeven.

Figuur 2: SF-36 kleinste kwadraten gemiddelde verandering (LS mean change) ten opzichte van de nulmeting in de eerste 24 weken van de behandeling. *p<0,05



A. SF-36 MCS



B. SF36 PCS

Over de eerste 24 weken van de behandeling is, op één punt in de MCS na, geen statistisch significant verschil gemeten tussen de controle en de interventie en toevoeging van daratumumab aan CyBorD leidt dus niet tot veranderingen in de kwaliteit van leven binnen deze tijdspanne.

Na deze eerste 24 weken stopt de behandeling met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason maar krijgen de patiënten in de interventie-arm van de studie daratumumab monotherapie tot progressie of maximaal tot behandelcyclus 24 (~2 jaar). De patiënten in de controle-arm hebben na week 24 geen patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven vragenlijsten ingevuld omdat zij na die tijd in principe voor deze studie in de eerste lijn uitbehandeld waren. Er is tussen week 24 en het einde van de behandeling met daratumumab dus geen data uit de controlegroep over de kwaliteit van leven beschikbaar in deze open-label studie. Daardoor kan er dus niet bepaald worden wat het gecontroleerde effect op kwaliteit van leven is van de behandeling met alleen daratumumab na het stoppen van de behandelcyclus met CyBorD. Ook is het hierdoor niet mogelijk om te bekijken of een betere orgaanrespons op de lange termijn ook leidt tot een betere kwaliteit van leven bij patiënten met AL-amyloïdose.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de open-label studieopzet met risico op performance bias omdat de patiënten in de studie niet geblindeerd waren (risico op bias) en omdat we geen betrouwbaarheidsinterval hebben kunnen bepalen voor deze uitkomstmaat (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in de eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose resulteert in een klinisch relevante verandering op de kwaliteit van leven (QoL), gemeten met SF-36 MCS en PCS in de eerste 24 weken van de behandeling.

3.3.1 Overige overwegingen

Hematologische respons als surrogaat uitkomstmaat voor mortaliteit

De diepte van hematologische respons heeft prognostische waarde voor de mortaliteit van patiënten met AL-amyloïdose. Volgens de GRADE-methodiek moet de kwaliteit van bewijs 2x afgewaardeerd worden bij gebruik van een surrogaatmarker en als er sprake is van een geneesmiddel uit een nieuwe geneesmiddelenklasse waardoor de kwaliteit van bewijs als laag wordt ingeschat. De prognostische waarde van hematologische respons als surrogaat uitkomstmaat voor de mortaliteit in AL-amyloïdose is echter meermaals consequent en overtuigend aangetoond voor verschillende behandelcombinaties met geneesmiddelen uit verschillende geneesmiddelenklassen¹¹. Ook de biologische rationale is duidelijk. Het uitroeien van de kwaadaardige plasmacellen met daratumumab heeft als resultaat dat de aanmaak en ophoping van amyloïdevezels stopt waardoor de ziekte een halt wordt toegeroepen en de vooruitzichten van de patiënt kunnen verbeteren. De beroepsgroep gebruikt de hematologische

respons als behandeldoel en als maat voor het succes van de behandeling vanwege de prognostische waarde ervan. Er is dus, ondanks de formele, lage beoordeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE, veel vertrouwen in de hematologische respons als surrogaat uitkomstmaat voor mortaliteit.

Mortaliteit op lange termijn

Na de primaire analyse liep de ANDROMEDA-studie door om effecten op lange termijn te analyseren. In de primaire analyse (IA1), met 11,4 maanden mediane follow-up, was de RR 0,92 (95% CI 0,57-1,50, zie: [3.3: mortaliteit](#)). Bij de laatste, ongepubliceerde interim analyse (IA3) van de studie was de mediane opvolgtijd 25,8 maanden en op dit tijdstip waren er 34 patiënten overleden in de interventie-arm en 45 patiënten overleden in de controle-arm (17,6% en 23,9%). Het RR van de interventie-arm wordt door het Zorginstituut dan berekend op 0,74 (95% CI 0,49-1,10). Hoewel het betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico op overlijden de klinische relevantiegrens op dit moment nog doorkruist, geeft de puntschatter al wel een klinisch relevant effect aan. Het effect van daratumumab op mortaliteit neemt dus toe over de tijd, van een RR van 0,92 op 11,4 maanden naar 0,74 op 25,8 maanden. De studie loopt nog en toekomstige analyses kunnen definitief uitsluitsel geven over het effect op de mortaliteit.

In de ANDROMEDA-studie wordt daratumumab ook gebruikt in de tweedelijnsbehandeling na ziekteprogressie (cross-over). Met name in de controle-arm krijgt 33,5% van de patiënten daratumumab als opvolgtherapie, tegenover 2,6% van de patiënten die in de interventie-arm al daratumumab in de eerste lijn kregen. Behandeling met daratumumab in de tweede lijn in de controle-arm van de studie kan mogelijk van invloed zijn op de mortaliteit in de controle-arm en daarmee ook op het gevonden verschil in effect tussen de interventie-arm en de controle-arm. . Ondanks het gebruik van daratumumab als tweedelijnsbehandeling in de controle-arm van de studie kan worden geconcludeerd dat het verschil in mortaliteit toeneemt in het voordeel van patiënten die werden behandeld met daratumumab + CyBorD in de eerste lijn.

Verdieping van hematologische respons

Uit de studie blijkt dat door toevoeging van daratumumab aan CyBorD de algehele hematologische respons van 148 van de 193 patiënten (76,7%) oploopt naar 179 van de 195 patiënten ((91,8%). Dit resulteert in een RR van 1,20 (95% CI 1,10-1,31). Een bescheiden toename van het aantal patiënten dat een hematologische respons verkrijgt na toevoeging van daratumumab aan de standaardbehandeling met CyBorD. Echter, het aantal patiënten met een diepe, zeer goede partiële hematologische respons of beter neemt toe naar 153 van de 195 patiënten (78,5%) ten opzichte van 95 van de 193 patiënten (49,2%) in de controle-arm. Een RR van 1,95 (95% CI 1,36-1,87). Ook het aantal patiënten met een complete respons nam toe van 35 van de 193 patiënten (18,1%) naar 104 van de 195 patiënten (53,3%). Het RR op een complete respons bij toevoeging van daratumumab is 2,94 (95% CI 2,12-4,08). Op basis van de gegevens kan dus worden geconcludeerd dat de toename van het aantal patiënten die een hematologische respons behalen beperkt is, maar dat vooral de diepte van de responsen toeneemt. Patiënten die behandeld worden met daratumumab en CyBorD in de eerste lijn bereikten dus diepere hematologische responsen dan patiënten die behandeld worden met alleen CyBorD. Omdat de diepte van hematologische respons is gecorreleerd met de kans op een orgaanrespons en de kans op overlijden, neemt bij de behandeling met daratumumab de kans op een orgaanrespons toe en de kans op overlijden (mortaliteit) af.

Tijd tot hematologische respons

Bij de behandeling van AL-amyloïdose is het bereiken van een snelle en diepe hematologische respons noodzakelijk om ziekteprogressie en orgaanschade tot een minimum te beperken. In Nederland wordt daarom na 3 maanden behandelen overwogen of de huidige behandeling voldoende aanslaat (zeer goede partiële respons of beter) of dat er wordt gewisseld naar een alternatieve vervolgbehandeling. In de studie is het vroegste tijdstip waarop hematologische responsen worden bepaald op 11,4 maanden follow-up. De mogelijkheid bestaat dat de maximale hematologische respons pas optreedt na die eerste 3 maanden van de behandeling waardoor er mogelijk te vroeg wordt aangevangen met een vervolgbehandeling terwijl de initiële

behandeling op termijn toch het beoogde effect zou kunnen bewerkstelligen. In de studie is de gemiddelde en mediane tijd tot zeer goede partiële respons of beter 1,80 en 0,82 maanden in de controle-arm en 1,26 en 0,56 maanden in de interventie-arm. Een voldoende diepe hematologische respons is bij de meeste patiënten dus waarschijnlijk al binnen de eerste 3 maanden van behandeling opgetreden en het is onwaarschijnlijk dat patiënten onnodig voortijdig aan een vervolgbehandeling beginnen. De gemiddelde en mediane tijd tot complete hematologische respons is overigens langer: 3,84 maanden en 2,79 maanden in de controle-arm en 3,96 en 2,22 maanden in de interventie-arm. Een aanzienlijk aantal patiënten met een voldoende hematologische respons in de eerste 3 maanden verbetert daarna nog verder naar een complete respons.

Orgaanrespons op lange termijn

Een logisch gevolg van de toename van patiënten met een \geq VGPR en van de verdieping van hematologische respons is een toename in orgaanrespons. Dit blijkt ook uit de orgaanresponsdata zoals hierboven beschreven (zie: [3.3: Orgaanrespons](#)). In de primaire analyse van de ANDROMEDA-studie (IA1) zijn orgaanresponsen op 6 maanden bepaald. De meest recente update van de data (IA3) heeft alle patiënten met een orgaanrespons bepaald (algehele respons) tot een follow-up van 25,8 maanden en het aantal patiënten met een orgaanrespons op de tijdstippen van 6, 12 en 18 maanden. Onderstaand staan de cardiale en renale responsgegevens van evalueerbare patiënten in tabelvorm.

Cardiale respons	CyBorD (n=117)	Dara+CyBorD (n=118)
Algehele respons	49 (41,9%)	74 (62,7%)
Op 6 maanden	26 (22,2%)	49 (41,5%)
Op 12 maanden	33 (28,2%)	67 (56,8%)
Op 18 maanden	28 (23,9%)	63 (53,4%)

Renale respons	CyBorD (n=113)	Dara+CyBorD (n=117)
Algehele respons	54 (47,8%)	94 (80,3%)
Op 6 maanden	31 (27,4%)	63 (53,8%)
Op 12 maanden	31 (27,4%)	67 (57,3%)
Op 18 maanden	29 (25,7%)	68 (58,1%)

Op basis van deze gegevens kan er worden geconcludeerd dat de toevoeging van daratumumab aan CyBorD leidt tot een toename van het aantal orgaanresponsen op zowel het totaal aantal patiënten met een orgaanrespons als het aantal patiënten met een orgaanrespons op de verschillende meetmomenten. Op alle meetmomenten blijft het aantal patiënten met een cardiale of renale respons vrijwel constant in beide groepen en is het percentage patiënten met een renale of cardiale respons in de Dara+CyBorD groep (bijna) twee keer zo groot als in de CyBorD groep. Wat echter opvalt is dat het totaal aantal patiënten dat op enig moment een cardiale of renale respons behaalt (algehele respons) aanzienlijk hoger is dan het aantal patiënten met respons op de verschillende meetmomenten. Bij de meeste patiënten met een respons lijkt de cardiale of renale respons gedurende een periode van 18 maanden aan te houden.

Risico op falen van de behandeling en aanvang van een vervolgtherapie

Het aanvangen van een vervolgtherapie kan duiden op ziekteprogressie of op een onhoudbaar veiligheidsprofiel van de huidige behandeling. Een vervolgtherapie in de tweede lijn kan bestaan uit herbehandeling met de initiële therapie maar ook een behandeling op basis van andere

middelen of ASCT. Het Zorginstituut kijkt hiervoor naar de meest recente gegevens (IA3) om een actueel beeld hiervan te verkrijgen, met een follow-up duur van 25,8 maanden. Van de patiënten die zijn behandeld met CyBorD zijn 107 van de 188 patiënten (56,9%) met een vervolghtherapie begonnen. Als de patiënten ook zijn behandeld met daratumumab zijn dit er 32 van de 193 (16,6%). Het relatieve risico op het starten van een vervolghtherapie in de interventie-arm van de studie is 0,31 (95% CI 0,22-0,43; $p < 0,0001$) ten opzichte van de controle-arm. Er is een klinisch relevante afname van het risico op het starten van een vervolghtherapie als in de eerste lijn wordt behandeld met daratumumab. Dit duidt er op dat méér patiënten langer positieve effecten ondervinden van de behandeling met daratumumab.

ASCT is de meest effectieve therapie voor AL-amyloïdose vanwege de goede prognose na behandeling. Echter is de behandeling zeer intensief en de meeste, nieuw gediagnosticeerde patiënten hebben op dat moment onvoldoende fitheid om ASCT te ondergaan en slechts 20% komt hiervoor dus in aanmerking. Een effectieve farmacotherapeutische behandeling kan de gezondheid van patiënten zodanig verbeteren dat zij wel fit genoeg worden om ASCT te ondergaan. In de ANDROMEDA-studie ondergaan 14 van de 32 patiënten (43,8%) die eerst zijn behandeld met daratumumab en CyBorD een transplantatie als vervolghtherapie. Bij patiënten die enkel met CyBorD zijn behandeld zijn dat 24 van de 107 patiënten (22,4%). Het Zorginstituut berekent het RR hiermee op 1,95 (95% CI 1,15-3,31). Daratumumab toegevoegd aan CyBorD resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de kans op autologe stamceltransplantatie als vervolghtherapie.

Kwaliteit van leven, overige uitkomstmaten

Zoals eerder beschreven heeft het Amerikaanse Amyloidosis Forum geconcludeerd dat de SF-36 Health Survey en de Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29 (PROMIS-29) kunnen worden gebruikt om de kwaliteit van leven te bepalen bij patiënten met AL-amyloïdose. De kwaliteit van leven is in de ANDROMEDA-studie gemeten aan de hand van verschillende patiënt-gerapporteerde uitkomsten en zijn apart van de primaire analyse gepubliceerd¹⁴. In ANDROMEDA zijn, naast de eerder beschreven SF-36, de European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 item (EORTC QLQ-C30) en de EuroQol five-dimensional descriptive system (EQ-5D-5L) gemeten. Een minpunt van de ANDROMEDA studie is de open-label opzet wat een kans geeft op een vertekend effect bij patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten zoals de kwaliteit van leven. Ook het ontbreken van data over kwaliteit van leven in de controlegroep na 24 weken in de studie is minpunt van deze studie. De onderzoekers concluderen in de publicatie dan ook voorzichtig dat toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling niet leidt tot een verlaging van de kwaliteit van tijdens de eerste 24 weken van de behandeling. Of daratumumab een verbetering van de kwaliteit van leven van patiënten bewerkstelligt na het stoppen van CyBorD kan niet worden vastgesteld vanwege het ontbreken van controledata tijdens de monotherapie met daratumumab tussen week 24 en het einde van de behandeling met daratumumab (progressie of maximaal 96 weken).

Representativiteit van de studie voor de Nederlandse patiënten

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de studie komt redelijk overeen met de leeftijd van de patiënten bij diagnose in Nederland en ligt op ongeveer 62-64 jaar. Ook de verdeling van patiënten ouder dan 65 jaar is ongeveer gelijk met ~50%. Er is echter een groep patiënten die niet kon deelnemen aan de ANDROMEDA studie, maar die mogelijk wel in Nederland behandeld zal worden met daratumumab. Dit waren patiënten met AL-amyloïdose en een zeer slecht functionerend hart (cardiale status IIIB en IV). Deze patiënten worden toch regelmatig gezien door behandelaren in Nederland, omdat de ziekte vanwege zijn heterogeniteit en zeldzaamheid vaak pas in een vergevorderd stadium wordt gediagnosticeerd. Er zijn retrospectieve studies waarin wordt gekeken naar het gebruik van daratumumab bij patiënten met NYHA-klasse IIIB en IV die laten zien dat ook voor deze patiënten er een positief effect is op onder andere hematologische respons en orgaanrespons^{21, 22}. Op dit moment worden er ook prospectieve studies uitgevoerd om het effectiviteit en veiligheid van daratumumab monotherapie of combinatietherapie bij deze patiëntenpopulatie verder te onderzoeken.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende en ernstige ongunstige effecten uit de EPAR staan weergegeven in tabel 1²³.

Tabel 1: Ongunstige effecten van Dara+CyBorD en CyBorD bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose¹⁶

	Dara+CyBorD	CyBorD
meest frequent (>10% van de patiënten)	Diarree, perifere oedeem, constipatie, perifere neuropathie, vermoeidheid, misselijkheid, bovenste luchtweginfectie, anemie, slapeloosheid, kortademigheid, lymfopenie, trombocytopenie, hoest, asthenie, duizeligheid, lage bloeddruk, overgeven, hoofdpijn, koorts, hypokaliëmie, rugpijn, neutropenie, longontsteking, gewrichtspijn.	Perifeer oedeem, diarree, constipatie, vermoeidheid, misselijkheid, slapeloosheid, anemie, perifere neuropathie, kortademigheid, lymfopenie, duizeligheid, hypokaliëmie, verminderde eetlust, bovenste luchtweginfectie, lage bloeddruk, overgeven, rode huid op plaats van injectie, asthenie, hoest.
Ernstig (≥2% van de patiënten)	Longontsteking, sepsis, hartfalen, hartstilstand, atriumfibrilleren, benauwdheid, pleurale effusie, plots overlijden, diarree, bloedovervulling, flauwvallen	Longontsteking, hartfalen, hartstilstand, atriumfibrilleren, benauwdheid, pleurale effusie, plots overlijden, diarree, bloedovervulling, flauwvallen

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de interventie-arm van de studie¹⁶ hebben 40 van de 193 patiënten (20,7%) een interventiegerelateerde ernstig ongunstig effect. In de controle-arm waren dit 28 van de 188 patiënten (14,9%). Het Zorginstituut heeft voor de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten een RR berekend van 1,39 (95% CI 0,90-2,16).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval dat een klinische relevantiegrens doorkruist (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie

Het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de ANDROMEDA-studie²³ (IA2) wordt gerapporteerd dat 4,1% van de patiënten (8/193) in de interventie-arm en 4,3% van de patiënten (8/188) in de controle-arm de behandeling staakt als gevolg van bijwerkingen van de behandeling. Het Zorginstituut heeft voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten een RR berekend van 0,97 (95% CI 0,37-2,54).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het zeer brede betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen doorkruist (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in de eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose (bewijs van lage kwaliteit) resulteert in een klinisch relevante effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1 Overige overwegingen

Risico op overlijden door een interventiegerelateerde ongunstig effect

Het aantal patiënten dat is overleden tijdens de studie door een ongunstig effect als gevolg van de behandeling is 6 van 193 in de interventie-arm (3,1%) en 2 van 188 in de controle-arm

(1,1%). Het Zorginstituut berekent hiermee een relatief risico van 2,92 (95% CI 0,60-14,30; p=0,1856) en dit betekent een mogelijke toename in het risico op overlijden als gevolg van een interventie-gerelateerd ongunstig effect, maar dit effect is niet statistisch significant door het beperkte aantal patiënten dat overlijdt.

Incidentie van infusie-gerelateerde ongunstige effecten

Het toedienen van daratumumab kan leiden tot infusie-gerelateerde ongunstige effecten. In totaal ondervinden 14 van de 193 patiënten deze ongunstige effecten, maar slechts 3 daarvan hebben deze ongunstige effecten in meer dan 1 infusie van daratumumab. Veruit de meeste patiënten ondervinden na herhaaldelijke toediening van daratumumab geen ongunstige effecten meer.

3.5 Ervaring

De ervaring met Daratumumab is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met Dara+CyBorD vergeleken met CyBorD.

	Dara+CyBorD	CyBorD
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	EMA goedgekeurd sinds 2021, in een zeldzame indicatie	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		≤2004

Daratumumab is sinds 2016 door de EMA goedgekeurd voor gebruik in multipel myeloom.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC¹. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor daratumumab of voor een van de hulpstoffen¹. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet toegediend krijgen, omdat het geneesmiddel sorbitol bevat.

Specifieke groepen

Nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met een nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis. Op basis van farmacokinetische analyses hoeft de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis.

Ouderen

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van daratumumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van daratumumab tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Om die reden wordt er voor daratumumab geadviseerd om dit geneesmiddel niet te gebruiken tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Daarnaast wordt geadviseerd om daratumumab alleen voor te schrijven aan vrouwen die effectieve anticonceptie toepassen tot ten minste 3 maanden na het stopzetten van de behandeling met daratumumab.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien daratumumab een monoklonaal antilichaam is, worden er geen CYP P450-gemedieerde geneesmiddelinteracties verwacht.

Waarschuwingen en voorzorgen

Tijdens de behandeling met daratumumab kunnen ernstige of hevige infusie-gerelateerde reacties optreden. Om de kans op ernstige infusie-gerelateerde reacties te verminderen krijgen patiënten voorafgaand aan de behandeling met daratumumab premedicatie bestaande uit antihistaminica, antipyretica en corticosteroïden. Daarnaast moeten patiënten na toediening enige tijd geobserveerd worden. Bij het optreden van een anafylactische reactie moet de behandeling met daratumumab onmiddellijk en permanent worden stopgezet.

Daratumumab kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren. Tijdens de behandeling dient periodiek het volledige bloedbeeld te worden gecontroleerd. Patiënten met neutropenie dienen gecontroleerd te worden op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling met daratumumab uit te stellen totdat het bloedbeeld is hersteld. Het wordt afgeraden de dosis van daratumumab te verlagen. Bij het optreden van neutropenie en/of trombocytopenie kan overwogen om een ondersteunende behandeling te geven met bloedtransfusies of groeifactoren.

De reactivatie van het hepatitis B-virus is gemeld bij patiënten die werden behandeld met daratumumab. Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met daratumumab een screening op HBV te worden uitgevoerd. Bij patiënten met bewijs van seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaanwijzingen van HBV-activatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met daratumumab. Bij patiënten bij wie zich HBV-activatie ontwikkelt tijdens hun behandeling met daratumumab dient de behandeling met daratumumab te worden stopgezet en gepaste behandeling te worden opgestart. Hervatting van de behandeling met daratumumab bij patiënten bij wie de HBV-activatie voldoende onder controle is, dient te worden besproken met artsen met deskundigheid op het gebied van behandeling van HBV.

De werkzaamheid van daratumumab oplossing voor subcutane injectie is mogelijk verminderd bij patiënten met een lichaamsgewicht > 120 kg.

Daratumumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is echter gemeld bij patiënten die daratumumab gebruiken en dit dient in overweging te worden genomen bij het rijden of het bedienen van machines.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Daratumumab is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksgemak van Dara+CyBorD vergeleken met CyBorD

	Dara+CyBorD	CyBorD
Toedieningswijze	Daratumumab: Subcutane toediening Cyclofosfamide: Orale of intraveneuze toediening Bortezomib: Subcutane injectie Dexamethason: Orale of intraveneuze toediening	Cyclofosfamide: Orale of intraveneuze toediening Bortezomib: Subcutane toediening Dexamethason: Orale of intraveneuze toediening
Toedieningsfrequentie	CyBorD Week 1 tot en met week 24: 1x per week	CyBorD Week 1 tot en met week 24: 1x per week

Daratumumab Week 1 tot en met week 8: 1x per week Week 9 tot en met week 24: 1x per twee weken Week 25 tot en met week 96: 1x per vier weken
--

De combinatiebehandeling van CyBorD bestaat uit een wekelijkse orale of intraveneuze toediening van cyclofosfamide, een subcutane toediening van bortezomib en een orale of intraveneuze toediening van dexamethason gedurende 24 weken. Daratumumab wordt gedurende de eerste 8 weken één keer per week subcutaan toegediend, vervolgens van week 9 tot en met week 24 wordt het één keer per twee weken toegediend en vanaf week 25 tot en met week 96 wordt het één keer per vier weken toegediend.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van daratumumab voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose in volwassen patiënten is onderzocht in de ANDROMEDA-studie. De ANDROMEDA-studie is een gecontroleerde, open-label fase 3 studie waarin patiënten werden behandeld met daratumumab en CyBorD of met enkel CyBorD. In deze studie was de hematologische respons de primaire uitkomstmaat en daarnaast werden sterfte, orgaanrespons, kwaliteit van leven en veiligheid als secundaire uitkomstmaten meegenomen.

Op basis van de resultaten uit de ANDROMEDA-studie kan worden geconcludeerd dat Dara+CyBorD vergeleken met CyBorD waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verhoging van de kans op het behalen van een complete hematologische respons. Daarnaast zorgt Dara+CyBorD vergeleken met CyBorD ook voor een klinisch relevante verhoging van de kans op een renale of een cardiale respons. Er zijn geen aanwijzingen dat toevoeging van daratumumab aan CyBorD resulteert in een klinisch relevante verandering van de kwaliteit van leven tijdens de eerste 24 weken van de behandeling. Het is onduidelijk wat het precieze lange termijn effect van daratumumab op de kwaliteit van leven is, vanwege het ontbreken van data uit de controlegroep. De toevoeging van daratumumab aan CyBorD resulteert waarschijnlijk in een verhoogde kans op interventiegerelateerde ernstig ongunstige effecten ten opzichte van CyBorD alleen. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de toevoeging van daratumumab aan CyBorD resulteert in een klinisch relevante verhoging van de kans op het staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten.

Volgens de behandelrichtlijn is het belangrijkste doel van de behandeling van AL-amyloïdose om een snelle en diepe hematologische respons te bereiken. Hoewel volgens de GRADE-methodiek de kwaliteit van bewijs van hematologische respons als surrogaatuitkomstmaat voor mortaliteit als laag wordt beoordeeld, is er binnen de beroepsgroep en de wetenschap toch veel vertrouwen in omdat de correlatie veelvuldig, consequent en overtuigend is aangetoond in de wetenschappelijke literatuur. De hematologische respons is daardoor het primaire kompas voor behandelaars om de effectiviteit van de behandeling en de prognose voor de patiënt te bepalen. De data uit de ANDROMEDA-studie laat zien dat een diepe hematologische respons veelal binnen 3 maanden wordt behaald en dat door de toevoeging van daratumumab aan CyBorD er meer patiënten een complete hematologische respons weten te bereiken. Er is sprake van een verdieping van hematologische respons door het toevoegen van daratumumab aan CyBorD en een diepe hematologische respons heeft voorspellende waarde voor het verlagen van de kans op sterfte en het verhogen van de kans op een orgaanrespons. De verwachting is dat de geobserveerde verdieping van hematologische responsen in complete responsen en daaruit volgende toename van cardiale en renale responsen als gevolg van de interventie met daratumumab uiteindelijk ook een positief effect zal hebben op de mortaliteit. Hoewel er in de primaire analyse van de studie geen verschil werd waargenomen in de kans op sterfte tussen Dara+CyBorD en CyBorD, werd in een latere interim analyse het verschil in de kans op sterfte tussen Dara+CyBorD en CyBorD groter. De puntschatter van dit effect wees op dat moment op een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte. Het positieve effect op mortaliteit door de behandeling met daratumumab in de eerste lijn neemt dus toe ondanks het gebruik van daratumumab in de tweedelijnsbehandeling na progressie van de ziekte in de controle-arm van de studie.

Als gevolg van de toename van patiënten met een complete hematologische respons en de toename van patiënten met een cardiale en renale respons is de verwachting dat de kwaliteit van leven op termijn ook zal toenemen. Echter wordt dit niet bevestigd door de data uit de ANDROMEDA studie op de verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten. Aangezien er voor de controlegroep geen data is na 24 weken behandeling met CyBorD is het nu niet mogelijk om te bepalen of de betere orgaanrespons op de lange termijn ook zal leiden tot een verbetering van de kwaliteit van leven. Er kan nu enkel worden geconcludeerd dat de toevoeging van

Daratumumab aan CyBorD geen negatief effect heeft op de kwaliteit van leven gedurende eerste 24 weken van de behandeling.

De voorlopige studieresultaten laten ook zien dat de behandeling van AL-amyloïdose met daratumumab er toe leidt dat minder patiënten genoodzaakt zijn om een vervolgbehandeling te starten binnen de duur van de studie. Het blijft echter nog de vraag hoe lang de patiënten progressievrij blijven bij behandeling met Dara+CyBorD en hoe lang het starten met een vervolgbehandeling kan worden uitgesteld. Als in de studie een vervolgbehandeling in de tweede lijn wordt aangevangen is dit bij patiënten die zijn behandeld met daratumumab relatief vaker een autologe stamceltransplantatie, wat erop duidt dat deze patiënten door de initiële behandeling met daratumumab fit en sterk genoeg zijn geworden om deze behandeling te ondergaan. Dit is van belang omdat een stamceltransplantatie leidt tot een zeer goede prognose op lange termijn-effecten.

De patiëntengegevens laten mogelijk een verhoging zien van het risico op overlijden als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten bij patiënten die zijn behandeld met daratumumab, echter is dit effect niet statistisch significant. Het gaat hier om zeer kleine aantallen patiënten en, zoals hierboven besproken, tekent zich netto een positief effect af voor mortaliteit bij het gebruik van daratumumab over de gehele populatie. Het gebruik van daratumumab in subcutane formulatie leidt niet tot noemenswaardige veranderingen in de incidentie van infusie-gerelateerde ongunstige effecten

In de ANDROMEDA-studie zijn patiënten met cardiale status IIIB en IV geëxcludeerd omdat zij een zeer slechte prognose hebben vanwege ernstige hartschade. Deze patiënten kunnen volgens de SmPC echter wel behandeld worden met daratumumab en retrospectieve studies geven aanleiding om hoopvol te zijn over daratumumab in deze patiëntenpopulatie. Het blijft wel de vraag of deze patiënten vanwege hun slechte lichamelijke conditie de relatief zware behandeling met CyBorD wel aankunnen.

Daratumumab in combinatie met CyBorD is de eerste behandeling die door de EMA geregistreerd is voor nieuw-gediagnosticeerde patiënten met AL-amyloïdose. Het toevoegen van daratumumab aan de huidige standaardbehandeling met CyBorD resulteert in een toename van patiënten met een complete hematologische respons en een cardiale en renale respons. Dit heeft voorspellende waarde voor de kans van overlijden. De data over de algehele overleving zijn nog immatuur en daardoor is er op dit moment nog onzekerheid over het effect op mortaliteit. Echter uit gegevens van een latere, ongepubliceerde interim analyse blijkt dat de puntschatter zich beweegt naar een klinisch relevant gunstig effect van daratumumab op mortaliteit. Over een mogelijke verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënten op lange termijn, bijvoorbeeld als gevolg van toename van orgaanresponsen, kan geen uitspraak worden gedaan omdat hiervoor geen gecontroleerde data beschikbaar is. Ondanks het ontbreken van enkele cruciale lange termijn-effecten komt het Zorginstituut tot de conclusie dat het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling met CyBorD bij volwassenen met nieuw-gediagnosticeerde AL-amyloïdose een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen CyBorD vanwege de grote, positieve effecten op complete hematologische respons en de orgaanrespons, en de positieve correlatie die de hematologische respons en orgaan respons heeft met de algehele overleving.

4.2 Eindconclusie

Daratumumab, in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason, bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.V.T.

5.2 Nieuw advies

Daratumumab, in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason, kan worden toegepast bij de behandeling van volwassenen met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose. De combinatiebehandeling geeft een klinisch relevante grotere kans op een complete hematologische respons en een klinisch relevante grotere kans op een cardiale of renale respons ten opzichte van de standaardbehandeling alleen. De combinatiebehandeling leidt niet tot een aantoonbare verandering in de kwaliteit van leven ten opzichte van de standaardbehandeling alleen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2024 met de volgende zoektermen:

Cochrane Library:

Daratumumab AND bortezomib AND cyclophosphamide AND dexamethasone AND amyloidosis
(alle search filter options op <Title Abstract Keyword>)

Pubmed:

((((daratumumab) AND (bortezomib)) AND (cyclophosphamide)) AND (dexamethasone)) AND
(amyloidosis)

Fields search box (<Title/Abstract>)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<p>AMY3001, ANDROMEDA (NCT03201965)</p> <p>Palladini, 2020¹⁷ Kastritis, 2021¹⁶ Sanchorawala, 2022¹⁴ Minnema, 2022⁴</p>	<p>Fase 3, open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, multicenter (n=109), internationale (22 landen) trial.</p> <p>Mediane follow-up duur van de primaire analyse was 11,4 maanden. De studie loopt door en er zijn datapunten van langere termijnen.</p>	<p>In totaal zijn 388 patiënten gerandomiseerd: 195 in de interventie-arm en 193 in de controle-arm.</p>	<p>Volwassen patiënten (≥18 jaar) met histopathologische diagnose van systemische AL-amyloïdose en met meetbare, hematologische ziekte zonder een eerdere behandeling.</p>	<p>Interventie-arm: Daratumumab, bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (Dara+CyBorD).</p> <p>Controle-arm: Bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD).</p>	<p>Survival free from major organ deterioration (MOD-PFS), orgaanrespons, algehele survival (OS), hematologische zeer goede partiele respons of beter (≥VGPR), tijd tot hematologische respons (TTR), stakers wegens ongunstige effecten en ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling.</p>	<p>Het betreft een open-label studie vanwege de lange behandelduur van de interventie-arm.</p>

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Chakraborty, 2023 ²¹	Het betreft een retrospectieve, niet-gerandomiseerde en ongecontroleerde studie in 19 patiënten, waarvan ongeveer 2/3 cardiale status III/IV hadden (~13 patiënten). Het betreft dus een studie met zeer weinig patiënten en een zeer groot risico op bias in de selectie van patiënten en de behandeling.
Oubari, 2024 ²²	Het betreft een retrospectieve studie waarin wordt gekeken naar de toevoeging van daratumumab in de eerste lijntherapie voor patiënten met cardiale status IIIB en dus niet specifiek naar de combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. De combinatie van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason, al dan niet met daratumumab komt in de studie wel voor maar het betreft 4 patiënten behandeld met de combinatie en daratumumab en 7 in de groep zonder daratumumab. Het betreft dus een studie met zeer weinig patiënten en een zeer groot risico op bias in de selectie van patiënten en de behandeling.
Suzuki, 2023 ²⁰	Het betreft een onderzoek naar een subpopulatie van Aziatische patiënten. Deze specifieke subpopulatie is niet van belang voor de Nederlandse situatie: Deze patiënten worden ook in de hoofdanalyse van de studie meegenomen en vallen dus ook binnen het bereik van de gewogen resultaten.
Luo, 2022 ¹⁸	Populatiebreede farmacokinetische en blootstelling/responsmodellering in verband met subcutane formulering. Dit levert geen dosisaanpassingen op.
Kumar, 2023 ¹⁹	Impact van cytogenetische analyse. Er wordt geen specifiek verband aangetroffen voor cytogenetische afwijkingen en uitkomsten.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2024	Samenvatting van de productkenmerken Daratumumab
EMA ²³	2021	European Public Assessment Report (EPAR) Daratumumab
Nederlandse Vereniging voor Hematologie /HOVON ²	2020	Richtlijn AL-amyloïdose

Bijlage 5: Baseline tabel¹⁶

Variabele	Interventie-arm (Dara+CyBorD) (n=195)	Controle-arm (CyBorD) (n=193)
Leeftijd – Mediaan (bereik) - jaar	62 (34-87)	64 (35-86)
Leeftijd verdeling, ≥65 jaar – aantal (%)	87 (44,6%)	96 (49,7%)
Geslacht, Man – aantal (%)	108 (55,4%)	117 (60,6%)
ECOG performance status – aantal (%)		
0	90 (46,2%)	71 (36,8%)
1	86 (44,1%)	106 (54,9%)
2	19 (9,7%)	16 (8,3%)
Amyloïde lichte keten isotype – aantal (%)		
Lambda	158 (81,0%)	149 (77,2%)
Kappa	37 (19%)	44 (22,8%)
dFLC (verschil tussen betrokken en niet-betrokken vrije lichte ketens)		
Median (range) – mg/liter	200 (2-4749)	186 (1-9983)
<50 mg/liter – aantal (%)	23 (11,8%)	13 (6,7%)
<20 mg/liter – aantal (%)	10 (5,1%)	5 (2,6%)
Mediane tijd sinds diagnose (bereik) - dagen	48 (8-1611)	43 (5-1102)
Aantal organen betrokken – mediaan (bereik)	2 (1-5)	2 (1-6)

Verdeling van betrokken organen – aantal (%)		
Hart	140 (71,8)	137 (71,0%)
Nier	115 (59,0%)	114 (59,1%)
Lever	15 (7,7%)	16 (8,3%)
Anders	127 (65,1%)	124 (64,2%)
Cardiale status – aantal (%)		
I	47 (24,1%)	43 (22,3%)
II	76 (39,0%)	80 (41,5%)
IIIA	70 (35,9%)	64 (33,2%)
IIIB	2 (1,0%)	6 (3,1%)
Renale status – aantal/totale aantal (%)		
I	107/193 (55,4%)	101/193 (52,3%)
II	67/193 (34,7%)	74/193 (38,3%)
III	19/193 (9,8%)	18/193 (9,3%)
Creatinineklaring – aantal (%)		
<60 ml/min.	69 (35,4%)	62 (32,1%)
≥60 ml/min.	126 (64,6%)	131 (67,9%)
Woonachtig in land dat stamceltransplantatie aanbiedt bij AL-amyloïdosepatiënten – aantal (%)	147 (75,4%)	146 (75,6%)
Mediane NT-proBNP level (bereik) – ng/liter	1388,6 (51-10.182)	1746,0 (51-12.950)
Mediane geschatte GFR (bereik) – ml/min/1,73m ²	77,8 (21-126)	76,2 (20-121)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANDROMEDA	+	+	-	+	+	+	+

ANDROMEDA is een open-label studie maar responsdata wordt door een onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) blind beoordeeld. Het ontbreken van blinding leidt waarschijnlijk niet tot bias voor de objectief meetbare uitkomstmaten zoals hematologische respons, orgaanrespons en mortaliteit. Voor het meten van de kwaliteit van leven is dit echter een substantieel probleem omdat de kans op bias aanzienlijk is.


Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking Daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason versus bortezomib in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose : GRADE evidence profile.


Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Belang
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	daratumumab + CyBorD	CyBorD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: mediaan 11.4 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	zeer ernstig ^b	niet gevonden	27/195 (13.8%)	29/193 (15.0%)	RR 0.92 (0.57 tot 1.50)	12 minder per 1.000 (van 65 minder tot 75 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b}	CRUCIAAL
Mortaliteit (gemeten door complete hematologische respons) - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: mediaan 11.4 maanden; vastgesteld met: VLK ratio)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	104/195 (53.3%)	35/193 (18.1%)	RR 2.94 (2.12 tot 4.08)	352 meer per 1.000 (van 203 meer tot 559 meer)	⊕⊕○○ Laag ^c	CRUCIAAL
Cardiale respons op 6 maanden - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: mediaan 11.4 maanden; vastgesteld met: NT-proBNP)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	49/118 (41.5%)	26/117 (22.2%)	RR 1.87 (1.25 tot 2.79)	193 meer per 1.000 (van 56 meer tot 398 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Renale respons op 6 maanden - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: mediaan 11.4 maanden; vastgesteld met: proteinuria)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	62/117 (53.0%)	27/113 (23.9%)	RR 2.22 (1.53 tot 3.21)	292 meer per 1.000 (van 127 meer tot 528 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Kwaliteit van Leven (QoL) Short Form-36 Mental Component Summary (MCS) en Physical Component Summary (PCS) - Klinische relevantiegrens: ≥10 punten verschil (follow up: mediaan 11.4 maanden; vastgesteld met: SF-36 MCS/PCS)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	Over de eerste 24 weken van behandeling is geen statistisch significante verandering van de SF-36 MCS en PCS waargenomen tussen patiënten behandeld met CyBorD en daratumumab+CyBorD.				⊕⊕○○ Laag ^{d,e}	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Belang
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	daratumumab + CyBorD	CyBorD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: mediaan 11.4 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	40/193 (20.7%)	28/188 (14.9%)	RR 1.39 (0.90 tot 2.16)	58 meer per 1.000 (van 15 minder tot 173 meer)	 Redelijk ^a	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	----------------	----------------------------	---	---	----------

Stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25) (follow up: mediaan 11.4 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	8/193 (4.1%)	8/188 (4.3%)	RR 0.97 (0.37 tot 2.54)	1 minder per 1.000 (van 27 minder tot 66 meer)	 Laag ^b	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	---	---	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

5.2.1.1 Explanations

- Er is sprake van ernstige mate van indirect bewijs omdat de mediane follow-up tijd voor mortaliteit van 11,4 maanden aanzienlijk minder is dan de mediane algehele overleving van 4,5 jaar.
- Er is sprake van zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens aan beide kanten doorkruist.
- Er is sprake van zeer ernstige mate van indirect bewijs omdat er onduidelijkheid is over de validiteit van de surrogaatuitkomstmaat. Gegevens met betrekking tot algehele overleving zijn nog immatuur. Ter benadering van de overleving wordt complete hematologische respons beoordeeld als surrogaatuitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe het effect op complete hematologische respons zich zal vertalen naar overleving. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard gaan met het afwaarderen van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 niveaus[22]. Gezien het feit dat de correlatie tussen hematologische respons en overleving redelijk is maar niet is gevalideerd voor de geneesmiddelenklasse van daratumumab, moet er met twee niveaus worden afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- Er is sprake van ernstig risico op bias omdat de studie open-label is van opzet waardoor patiënten niet zijn geblindeerd voor hun behandeling en niet vrij van voorkennis hun ervaren kwaliteit van leven kunnen aangeven.
- Er is sprake van ernstige onnauwkeurigheid omdat een betrouwbaarheidsinterval niet kan worden bepaald.
- Enkel op week 16 is de SF-36 MCS significant verhoogd in patiënten die zijn behandeld met daratumumab+CyBorD. Dit verschil is kleiner (2,9 punten) dan de klinische relevantiegrens van 10 punten.
- Er is sprake van ernstige onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval een klinische relevantiegrens doorkruist.

Literatuur

1. EMA (2024). Daratumumab samenvatting van de productkenmerken (SPC). from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_nl.pdf.
2. NVvH (2020). Richtlijn voor de behandeling van AL-amyloidose. from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/systemische-al-amyloidose/#62da9c0f035fa>.
3. Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. AL amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 54.
4. Minnema MC, Dispenzieri A, Merlini G, et al. Outcomes by Cardiac Stage in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial. JACC CardioOncol 2022; 4: 474-87.
5. Rutten KHG, Raymakers RAP, Hazenberg BPC, et al. Haematological response and overall survival in two consecutive Dutch patient cohorts with AL amyloidosis diagnosed between 2008 and 2016. Amyloid 2018; 25: 227-33.
6. Miriam Brink MCM (2020). A Nationwide, Population-based Register of Systemic AL-Amyloidosis Patients in The Netherlands; Preliminary Results of 205 Patients Diagnosed in 2017 and 2018. from <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293514/miriam.brink.a.nationwide.population-based.register.of.systemic.al.amyloidosis.html>.
7. Palladini G, Schönland S, Merlini G, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. Blood Cancer J 2023; 13: 19.
8. IKNL (2022). AL-amyloidose als ziektebeeld in de Nederlandse Kankerregistratie. from <https://iknl.nl/nieuws/2019/al-amyloidose-als-ziektebeeld-in-de-nederlandse-ka>.
9. Expertisenetwerk A.
10. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012; 30: 4541-9.
11. Kastritis E, Misra A, Gurskyte L, et al. Assessing the prognostic utility of hematologic response for overall survival in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: results of a meta-analysis. 2023.
12. D'Souza A, Brazauskas R, Dispenzieri A, et al. Changes in patient-reported outcomes in light chain amyloidosis in the first year after diagnosis and relationship to NT-proBNP change. Blood Cancer J 2021; 11: 29.
13. Rizio AA, White MK, D'Souza A, et al. Health-Related Quality of Life Instruments for Clinical Trials in AL Amyloidosis: Report from the Amyloidosis Forum HRQOL Working Group. Patient Relat Outcome Meas 2023; 14: 153-69.
14. Sanchorawala V, Palladini G, Minnema MC, et al. Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. Am J Hematol 2022; 97: 719-30.
15. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 2015; 126: 612-5.
16. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med 2021; 385: 46-58.
17. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood 2020; 136: 71-80.
18. Luo MM, Zhu PP, Nnane I, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling of Daratumumab Subcutaneous Administration in Patients With Light-Chain Amyloidosis. J Clin Pharmacol 2022; 62: 656-69.
19. Kumar S, Dispenzieri A, Bhutani D, et al. Impact of cytogenetic abnormalities on treatment outcomes in patients with amyloid light-chain amyloidosis: subanalyses from the ANDROMEDA study. Amyloid 2023; 30: 268-78.
20. Suzuki K, Wechalekar AD, Kim K, et al. Daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in Asian patients with newly diagnosed AL amyloidosis: subgroup analysis of ANDROMEDA. Ann Hematol 2023; 102: 863-76.
21. Chakraborty R, Rosenbaum C, Kaur G, et al. First report of outcomes in patients with stage IIIb AL amyloidosis treated with Dara-VCD front-line therapy. Br J Haematol 2023; 201: 913-6.
22. Oubari S, Hegenbart U, Schoder R, et al. Daratumumab in first-line treatment of patients with light chain amyloidosis and Mayo stage IIIb improves treatment response and overall survival. Haematologica 2024; 109: 220-30.

23. EMA (2021). Daratumumab variation assessment report as adopted by the CHMP. from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van daratumumab (Darzalex®) bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Definitief

| 6 januari 2025

Colofon

Zaaknummer	2023046049
Volgnummer	2024030382
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteurs	Mevr. G. Kirshner Mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Janssen-Cilag B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpactanalyse	9
4	Conclusie	11
5	Referenties	12

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor daratumumab (Darzalex®) voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreeerde indicatie

Daratumumab (Darzalex®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose¹.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment in de eerste lijn behandeld met bortezomib (Velcade®), cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD). Een klein deel (20%) van de patiënten komt in aanmerking voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). Deze patiënten worden ook eerst behandeld met een regime van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason².

De beroepsgroep werkt momenteel aan een nieuwe richtlijn waarin daratumumab in combinatie met bortezomib (Velcade®), cyclofosfamide en dexamethason (dara + CyBorD) als voorkeursbehandeling opgenomen zal worden voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose, voor zowel patiënten die in aanmerking komen voor ASCT als patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT. De beroepsgroep geeft aan dat ASCT meer zal verschuiven naar de tweede lijn.

Patiënten kunnen een contra-indicatie hebben voor bortezomib vanwege neuropathie of lage bloeddruk. In dit geval kunnen zij momenteel behandeld worden met melfalan of immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide). Als daratumumab geïndiceerd is in de eerste lijn, geeft de beroepsgroep aan dat ze in dat geval overwegen om daratumumab alleen in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason, hierna genoemd als dara + CyD, in te zetten bij deze groep patiënten.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In de richtlijn van systemische amyloïdose en bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), wordt gesproken over een incidentie van 8 tot 10 patiënten met systemische AL amyloïdose per miljoen inwoners per jaar^{3, 4}. Dit komt neer op 144 tot 180 nieuw gediagnosticeerde patiënten per jaar. Het Amyloïdose Expertisenetwerk spreekt van circa 160 nieuwe patiënten per jaar⁵, een aantal dat door de beroepsgroep tevens wordt aangehouden met het oog op groei van het aantal diagnoses door verbeterde aandacht voor de ziekte. In de budgetimpactanalyse gaan we dan ook uit van 160 patiënten per jaar. Door de beroepsgroep wordt ingeschat dat 86% (138) van de patiënten behandeling wil ondergaan. Er zijn patiënten die een contra-indicatie hebben voor bortezomib, vanwege neuropathie of lage bloeddruk. De beroepsgroep schat in dat 15% (21) van de patiënten met AL-amyloïdose een contra-indicatie heeft voor bortezomib. Deze patiënten worden niet meegenomen in de basecase van de budgetimpactanalyse. De beroepsgroep geeft aan wel voornemens te zijn om patiënten met een contra-indicatie voor bortezomib te behandelen met daratumumab in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason (dara + CyD). Daarom zal in een extra scenario onderzocht worden wat het macrokostenbeslag is als deze patiënten behandeld worden met dara + CyD.

Marktpenetratie

De registratiehouder gaat uit van een marktpenetratie van 70% in het eerste jaar oplopend naar 100% in het derde jaar na marktintroductie. De beroepsgroep geeft aan te verwachten dat de marktpenetratie stabiel zal blijven op 90%. Daarom gaat het Zorginstituut uit van een iets lagere marktpenetratie, namelijk 70%, 80%, en 90% in respectievelijk jaar 1, 2, en 3.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met dara + CyBorD en dara + CyD

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose	160	160	160
Aantal patiënten dat behandeling wil ondergaan (86%)	138	138	138
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de combinatietherapie dara + CyBorD (85%)	117	117	117
Marktpenetratie	70%	80%	90%
Aantal patiënten dat combinatietherapie dara + CyBorD krijgt	82	94	105
Scenarioanalyse:			
Patiënten die een contra-indicatie hebben voor bortezomib worden behandeld met dara + CyD (15%)	21	21	21
Marktpenetratie	70%	80%	90%
Aantal patiënten dat dara + CyD krijgt	14	17	19

2.2 Substitutie

De huidige standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland voor AL-amyloïdose is bortezomib (Velcade®), cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD). Deze behandeling zal volledig worden gesubstitueerd door daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (dara + CyBorD).

Een klein deel van de patiënten heeft een contra-indicatie voor bortezomib, zij worden nu behandeld met lenalidomide-dexamethason of melfalan-dexamethason³. De verwachting is dat een groot deel van hen straks behandeld wordt met daratumumab in combinatie cyclofosfamide en dexamethason. Omdat er geen goed inzicht is in de verdeling en kosten van de lenalidomide-dexamethason en melfalan-dexamethason behandeling wordt in de scenarioanalyse alleen het macrokostenbeslag berekend.

Daarnaast wordt daratumumab momenteel al off-label gebruikt in de tweede lijn in Nederland voor patiënten met AL-amyloïdose, hier zal dus mogelijk een gedeeltelijke verschuiving van de tweede lijn naar de eerste lijn plaatsvinden. Het Zorginstituut heeft echter geen inzicht in de kosten van daratumumab in de tweede lijn.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

In de SmPC van daratumumab staat aangegeven dat behandeling tot aan progressie van ziekte kan worden gegeven¹. Echter geeft de beroepsgroep aan dat zij voornemens zijn om patiënten maximaal 24 cycli te behandelen (ongeveer 2 jaar), waarbij een cyclus 28 dagen duurt. De registratiehouder gebruikt in de budgetimpactanalyse de gemiddelde behandelduur in de ANDROMEDA-studie. Bij de mediane follow-up van 25,8 maanden was de gemiddelde behandelduur van dara + CyBorD 16,47 maanden (17,89 cycli) en bij CyBorD 4,36 maanden (4,73 cycli)⁶. Het Zorginstituut neemt de gemiddelde behandelduur uit de ANDROMEDA-studie over in de berekening. Hetzelfde behandelingschema geldt voor de behandeling met CyBorD, exclusief de toediening van daratumumab.

Daratumumab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van daratumumab (Darzalex®) is €4.372,66 per flacon van 1800 mg⁷. In cyclus 1 en 2 wordt daratumumab wekelijks subcutaan toegediend in een dosering van 1800 mg. De kosten bedragen hier €17.490,64 per cyclus (4 flacons * €4.372,66). In cyclus 3 t/m 6 wordt het om de week toegediend, hier bedragen de kosten €8.745,32 per cyclus (2 flacons * €4.372,66), en vanaf cyclus 7 wordt het 1 keer per 4 weken toegediend tot een maximum van 24 cycli (1 flacon * €4.372,66).

Bortezomib

De AIP van bortezomib is €403,81 per flacon van 3,5 mg. De aanbevolen dosering is 1,3mg/m² wekelijks⁷. Op basis van een lichaamsoppervlak van 1,84m² uit de ANDROMEDA-studie⁶ is de dosering 2,4 mg, wat neerkomt op 1 flacon per toediening en 4 flacons per cyclus. De kosten per cyclus bedragen €1.615,23 (4 flacons * €403,81).

Cyclofosfamide

De AIP van cyclofosfamide is €32,59 per verpakking van 50 tabletten van 50 mg (€0,65 per tablet)⁷. De aanbevolen dosering is 300mg/m² met een maximum dosering van 500 mg wekelijks. Op basis van een lichaamsoppervlak van 1,84m² is de dosering 552 mg wat dus verlaagd wordt naar 500mg wekelijks. Dit komt neer op 10 tabletten van 50mg per dosering, en dus 40 tabletten per cyclus (50 mg * 10 tabletten * 4 weken). De kosten per cyclus bedragen €26,07 (40 tabletten * €0,65).

Dexamethason

De AIP van dexamethason is €48,89 per verpakking van 30 tabletten van 40 mg (€1,63 per tablet)⁷. De aanbevolen dosering is 40mg wekelijks. Dit resulteert dus in 4 tabletten per cyclus, de totale kosten per cyclus bedragen €6,52 (4 tabletten * €1,63).

De doseringen en berekeningen van de behandeling met dara + CyBorD en CyBorD staan in tabel 2.

Tabel 2: Behandelkosten per cyclus voor toepassing van dara + CyBorD en CyBorD

	Daratumumab	Bortezomib	Cyclofosfamide	Dexamethason
AIP per verpakking	€ 4372,66 per flacon van 1800 mg	€ 403,81 per flacon van 3,5 mg	€ 32,59 voor 50 tabletten van 50 mg (€ 0,65 per tablet)	€ 48,89 voor 30 tabletten van 40 mg (€ 1,63 per tablet)
Dosering	1800 mg subcutaan	1,3 mg/m ² 1,3 * 1,84m ² = 2,4 mg	300 mg/m ² met een max van 500mg 300 * 1,84m ² = 552 mg (= 500 mg)	40 mg oraal
Cyclus 1 t/m 2: aantal toedieningen per cyclus	4	4	4	4
Kosten per cyclus	€ 17.490,64	€ 1.615,23	€ 26,07	€ 6,52
Cyclus 3 t/m 6: aantal toedieningen per cyclus	2	4	4	4
Kosten per cyclus	€ 8.745,32	€ 1.615,23	€ 26,07	€ 6,52
Cyclus 7+: aantal toedieningen per cyclus	1			
Kosten per cyclus	€ 4.372,66			

In tabel 3 staan de kosten per patiënt per jaar, voor de behandeling met dara + CyBorD, de huidige behandeling met CyBorD, en de behandeling met dara + CyD. Hierbij wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur van 17,89 cycli bij dara + CyBorD en dara + CyD, en 4,73 cycli bij CyBorD. Patiënten die een ASCT ondergaan, worden momenteel bij voorkeur vooraf behandeld met CyBorD. Deze patiënten krijgen meestal 3 tot 4 CyBorD kuren. Vanuit pragmatisch oogpunt wordt voor deze groep patiënten ook met 4,73 cycli met CyBorD gerekend. Met toepassing van de halfjaarcorrectie wordt aangenomen dat patiënten in jaar 1 6 cycli met dara + CyborD worden behandeld. In het tweede jaar worden zij nog 11,89 cycli behandeld (17,89 cycli – 6 cycli). De kosten worden dan als volgt berekend voor jaar 1: 2 cycli * (€17.490,64 + €1.615,23 + €26,07 + €6,52) + 4 cycli * (€8.745,32 + €1.615,23 + €26,07 + €6,52), en voor jaar 2: 11,89 cycli * €4.372,66. Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw.

Tabel 3: Behandelkosten per patiënt per jaar voor toepassing van dara + CyBorD, CyBorD en dara + CyD

	dara + CyBorD	CyBorD	dara + CyD
Jaar 1	€ 79.849,49	€ 7.804,59	€ 70.158,11
Jaar 2	€ 51.997,57		€ 51.997,57
Totale behandeling	€ 131.847,06	€ 7.804,59	€ 122.155,68

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van AL-amyloidose is 160 patiënten per jaar en dit blijft de komende jaren gelijk.
- 86% van de patiënten wordt behandeld in de eerste lijn.
- 15% van de patiënten heeft een contra-indicatie voor bortezomib.
- De marktpenetratie is 70%, 80% en 90% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- Het gemiddelde lichaamsoppervlak is 1,84m².
- Voor alle patiënten worden gelijke substitutiekosten gerekend.
- Patiënten stromen halverwege het jaar in en worden in het eerste half jaar van hun behandeling met 6 cycli behandeld.
- Therapietrouw is 100%.
- De gemiddelde behandelduur is 17,89 cycli bij dara + CyBorD en en dara + CyD en 4,73 cycli bij CyBorD, zoals geobserveerd in de ANDROMEDA studie.

3 Budgetimpactanalyse

Basecase

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer daratumumab aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose bij volwassen patiënten. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van daratumumab aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose - basecase

Jaar		Aantal patiënten	Kosten dara + CyBorD per patiënt per jaar	Totale kosten dara + CyBorD	Kosten CyBorD per patiënt per jaar	Totale kosten CyBorD	Totale kosten per jaar inclusief substitutie
1	nieuwe patiënten	82	€ 79.849	€ 6.547.658	€ 7.805	€ 639.976	€ 5.907.682
	continuërende patiënten						
2	nieuwe patiënten	94	€ 79.849	€ 11.769.653	€ 7.805	€ 733.631	€ 11.036.022
	continuërende patiënten	82	€ 51.998				
3	nieuwe patiënten	105	€ 79.849	€ 13.271.968	€ 7.805	€ 819.481	€ 12.452.487
	continuërende patiënten	94	€ 51.998				

Scenarioanalyse met aanvullende patiënten

In Tabel 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag wanneer daratumumab aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose bij volwassen patiënten, waarbij naast patiënten die behandeld worden met dara + CyBorD ook patiënten zijn meegenomen die behandeld worden met dara + CyD. Eerst zijn de totale kosten per jaar berekend voor de patiënten die behandeld worden met dara + CyD. Deze kosten zijn vervolgens opgeteld bij de totale kosten per jaar van dara + CyBorD (uit Tabel 4) om het macrokostenbeslag voor beide behandelingen tezamen te berekenen. Voor de behandeling met dara + CyD zijn geen substitutiekosten berekend omdat hierbij te veel onzekerheden gelden. Bovendien is dit scenario met name bedoeld om een grove schets te geven van het potentieel grotere macrokostenbeslag.

Tabel 5: Raming van het macrokostenbeslag van de toevoeging van daratumumab aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose - scenarioanalyse

Jaar		Aantal patiënten	Kosten dara + CyD	Totale kosten dara + CyD	Totale kosten dara + CyBorD	Macrokostenbeslag dara + CyD & dara + CyBorD
1	nieuwe patiënten	14	€ 70.158	€ 1.117.893	€ 6.547.658	€ 7.665.551
	continuërende patiënten					
2	nieuwe patiënten	17	€ 79.158	€ 2.085.407	€ 11.769.653	€ 13.855.060
	continuërende patiënten	14	€ 51.998			
3	nieuwe patiënten	19	€ 70.158	€ 2.401.099	€ 13.271.968	€ 15.673.067
	continuërende patiënten	17	€ 51.998			

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 90%, 199 patiënten met AL-amyloïdose behandeld worden met dara + CyBorD. Dit betreft deels startende patiënten en deels patiënten die de behandeling continueren. De kosten per patiënt bedragen €131.847 per behandeling. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €13,3 miljoen in het derde jaar na introductie. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie zal de introductie van daratumumab (Darzalex®) in het basispakket gepaard gaan met meerkosten van €12,5 miljoen in het derde jaar.

In een scenarioanalyse is berekend hoeveel het macrokostenbeslag is als patiënten met een contra-indicatie voor bortezomib ook behandeld worden, in dat geval met dara + CyD. Hierbij zijn geen substitutiekosten berekend. Voor deze patiënten bedragen de kosten per behandeling €122.156. Tezamen met patiënten die met dara + CyBorD behandeld worden, resulteert dit in een macrokostenbeslag van €15,7 miljoen in het derde jaar.

Daratumumab wordt momenteel al off-label gebruikt in de tweede lijn in Nederland voor patiënten met AL-amyloïdose. Het is dan ook goed mogelijk dat er gedeeltelijk een verschuiving van kosten zal plaatsvinden van de tweede lijn naar de eerste lijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 3 december 2024.

5 Referenties

1. SmPC Darzalex. EMA 2023.
2. Palladini G, Schonland S, Merlini G, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J* 2023; 13: 19.
3. Richtlijn Behandeling Systemische AL-amyloïdose HOVON M 2020.
4. IKNL (2022). AL-amyloïdose als ziektebeeld in de Nederlandse Kankerregistratie. 2024, from <https://iknl.nl/nieuws/2019/al-amyloidose-als-ziektebeeld-in-de-nederlandse-ka>.
5. Expertisenetwerk A. Over Amyloïdose. 2024, from <https://amyloidose-expertise.net/voor-patienten/over-amyloidose/>.
6. Comenzo R PG, Kastiris E, et al. Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. *Blood* 2021; 138: 159.
7. medicijnkosten.nl. Retrieved Augustus, 2024, from <https://www.medicijnkosten.nl/>.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor daratumumab (Darzalex®) bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose in volwassen patiënten

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief

| 16 december 2024

Colofon

Volgnummer	2024027413
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Janssen-Cilag B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Samenvatting	4
	Afkortingen	8
1	Inleiding	10
1.1	Geregistreerde indicatie	10
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte	10
1.3	Epidemiologie	10
1.4	Onderzoeksvraag	10
1.5	Literatuurstudie	10
2	Methoden	12
2.1	PICO	12
2.2	Modelsettings	14
2.3	Inputgegevens	16
2.3.1	Transities tussen gezondheidstoestanden	16
2.3.2	Utiliteiten	22
2.3.3	Kosten	24
2.3.4	Modelaannames	29
2.4	Validatie	30
2.4.1	Validatie van het conceptuele model	30
2.4.2	Validatie van de input data	30
2.4.3	Technische validatie	31
2.4.4	Output validatie	31
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses	32
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	32
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	32
2.5.3	Scenarioanalyses	32
2.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	35
3	Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	36
3.1	Ziektelast	36
3.2	Incrementele en totale effecten	36
3.3	Incrementele en totale kosten	37
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	38
3.5	Gevoeligheidsanalyses	38
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses	38
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	38
3.5.3	Scenarioanalyses	40
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	42
4	Discussie en Conclusies	44
5	Referenties	46
	Bijlage 1: Klinische studies	48
	Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse	49
	Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses	51

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van daratumumab (Darzalex®) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Daratumumab (Darzalex®) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason is geïndiceerd voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.

Op dit moment wordt daratumumab al off-label toegepast als tweedelijnsbehandeling van patiënten met AL-amyloïdose. Deze toepassing is niet officieel geregistreerd en is ook nooit door het Zorginstituut beoordeeld. Het economische model van de registratiehouder gaat ervan uit dat een groot deel van de patiënten in de controlearm deze tweedelijnsbehandeling met daratumumab krijgt. Hoewel dit aansluit bij de Nederlandse praktijk, worden in het model met name de kosten van deze tweedelijnsbehandeling meegenomen, en de klinische effecten daarvan veel minder. Dit is een grote tekortkoming van de analyse, welke hieronder nader wordt toegelicht.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. De gebruikte modelstructuur is een decision tree gevolgd door een Markov model. Het model is vooral afhankelijk van de studieresultaten die zijn gemeten na een periode van 3 maanden; op dat moment werd de hematologische response bepaald. Op basis van deze response is de overleving over een tijdsperiode van 40 jaar ingeschat. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason vergeleken met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 5,32 QALYs per patiënt door inzet van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. Bij bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason is dit 3,98 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,34 QALYs per patiënt ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten in de daratumumab behandelarm langer leven.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 7,12 door inzet van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason, bij bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason zijn dit 5,48 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,64 levensjaren per patiënt ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €214.907 voor daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason en €121.725 voor bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. De incrementele kosten per patiënt bedragen €93.181. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de eerstelijns geneesmiddelenkosten van daratumumab.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €56.798 per gewonnen levensjaar en van €69.747 per gewonnen QALY ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de tweedelijns geneesmiddelenkosten. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de utiliteit horende bij de complete response gezondheidstoestand.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason kosteneffectief is ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY ongeveer 62,5% is. De ICER van de 2000 simulaties die de registratiehouder deed was €66.257 per gewonnen QALY.

De volgende scenarioanalyses, met een grote invloed op de ICER, zijn uitgevoerd:

- Scenario met een kortere tijdshorizon van 10 jaar, dit komt uit op een ICER van €129.849;
- Scenario's waarbij derdelijnsbehandelingen zijn geïnccludeerd. De ICER varieert daarbij van €61.072 tot €86.345.
- Scenario waarbij slechts 6% van de patiënten na eerstelijnsbehandeling met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason een behandeling met daratumumab in de tweede lijn krijgen (in lijn met de data uit de *real world* studie). Dit komt uit op een ICER van €102.716.
- Scenario waarbij drie punten tegelijkertijd zijn aangepast:
 - Andere aanpak omtrent tweedelijnsbehandeling die aansluit bij de *real world evidence* die in het model is gebruikt;
 - Andere aanpak omtrent de sterfteverdeling over de verschillende gezondheidstoestanden;
 - Aangepaste duur van de tweedelijnsbehandelingen, op advies van de beroepsgroep. De ICER komt dan op €86.648.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De

meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Het model bevat geen derdelijnsbehandeling terwijl die naar verwachting wel gegeven zal worden. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij niet goed kunnen inschatten welk deel van de patiënten een derdelijnsbehandeling zou krijgen, en welke behandeling dat dan zou zijn. Dit maakt het lastig om deze behandeling goed in het model te verwerken. In enkele scenarioanalyses is inzichtelijk gemaakt wat het includeren van een derdelijnsbehandeling met de resultaten zou kunnen doen. Sommige scenario's laten een stijging van de ICER zien, anderen een daling – met een bandbreedte van ongeveer €61.000 tot €86.000.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- In de huidige Nederlandse praktijk wordt daratumumab reeds off-label voorgeschreven in de tweede lijn. Het model dient daarom zowel de behandelkosten hiervan mee te nemen, als ook de gezondheidseffecten daarvan. Op dit moment is deze verdeling scheef: de behandelkosten worden wel volledig verrekend, maar de gezondheidseffecten worden bijna niet meegenomen. Om de gezondheidseffecten te modelleren wordt namelijk gebruik gemaakt van *real world evidence* om de overleving van patiënten te schatten op basis van hun hematologische response. Deze *real world evidence* is geen goede weergave van de actuele Nederlandse praktijk waardoor de huidige standaardbehandeling met daratumumab in de tweede lijn niet goed wordt meegenomen in het huidige model. Mogelijk wordt hierdoor de overleving te laag ingeschat in de vergelijkende behandelarm, met een té gunstige ICER tot gevolg. De registratiehouder heeft aangegeven dat het niet mogelijk is om een inschatting te maken van de klinische effecten van daratumumab in de tweede lijn. Wel zijn er verschillende scenarioanalyses aangeleverd om deze onzekerheid te onderzoeken. Zo is er bijvoorbeeld een scenario uitgevoerd waarbij het model – voor wat betreft de tweedelijnsbehandeling – meer in lijn wordt gebracht met de data uit de *real world evidence* studie. Dit betekent dat er in zowel de interventie-arm als de vergelijkende behandelarm slechts gerekend wordt met 6% van de patiënten die een behandeling krijgen met daratumumab in de tweede lijn.
- De resultaten van het economische model wijken af van de resultaten in de klinische studie waarin daratumumab is onderzocht: de resultaten in de ANDROMEDA studie zijn gunstiger. De meest recente data van deze studie tonen een 5-jaarsoverleving die wel 20% hoger ligt dan geschat in het huidige model – dit geldt voor beide behandelarmen. Het Zorginstituut plaatst daarom vraagtekens bij het gebruik van de *real world evidence* om de overleving in het model te schatten. De registratiehouder heeft enkele scenarioanalyses aangeleverd waarbij de resultaten uit het model meer in lijn worden gebracht met de resultaten uit de ANDROMEDA studie. Volgens het Zorginstituut is de methode die hiervoor gebruikt wordt te simplistisch. Er lijkt hierdoor bias te ontstaan welke met name zichtbaar is in de vorm van de overlevingscurve: deze lijkt niet klinisch plausibel. Het Zorginstituut concludeert dat de registratiehouder de onzekerheid rond dit punt niet goed heeft onderzocht. Het Zorginstituut kan daarom niet inschatten wat het effect van deze tekortkoming is op de uitkomsten van de analyse en of de ICER hierdoor te laag of te hoog wordt ingeschat.
- Het model maakt gebruik van een gezondheidstoestand, eindstadium orgaanfalen, waar amper gegevens over beschikbaar zijn: in de pivotal studie vond dit nauwelijks plaats. De registratiehouder maakt hieromtrent enkele aannames die voor onzekerheid zorgen. In een scenarioanalyse is onderzocht wat dit doet met de ICER wanneer deze gezondheidstoestand wordt geëxcludeerd – de impact hiervan lijkt niet erg groot.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse niet gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bovengenoemde discussiepunten zijn een te grote tekortkoming van de analyse. Met name het verschil in geschatte overleving tussen de ANDROMEDA studie en het model van de

registratiehouder weegt hierbij zwaar mee. De impact van dit verschil is volgens het Zorginstituut onvoldoende onderzocht in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses. Het is daarom ook niet vast te stellen of dit overlevingsverschil zal leiden tot een lagere of hogere ICER.

Het Zorginstituut is van mening dat er een nieuw model opgesteld dient te worden waarbij de overleving primair wordt gebaseerd op de resultaten van de ANDROMEDA studie. Inmiddels is de finale analyse van de ANDROMEDA studie uitgevoerd en biedt deze data een goede basis voor het opstellen van een nieuw model.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 december 2024.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
C	Cyclofosfamide
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
CR	Complete respons
CyBorD	bortezomib, cyclofosfamide, en dexamethason
D	Daratumumab
Dara + CyBorD	Daratumumab + bortezomib, cyclofosfamide, en dexamethason
d	Dexamethason
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
IA	Interim analyse
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
MOD-EFS	Event-vrije overleving na ernstige orgaanverslechtering
MOD-PFS	Progressievrije overleving zonder ernstige orgaanverslechtering
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NR	Geen respons
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PR	Partiële respons

PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
V	Bortezomib
VGPR	Zeer goede partiële respons
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (dara + CyBorD) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van dara + CyBorD voor de indicatie: volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: Daratumumab is geïndiceerd in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.[1]

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van dara + CyBorD in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in dara + CyBorD in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van dara + CyBorD ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in PubMed in mei 2024. Er is daarbij gezocht naar economische modellen bij AL-amyloïdose. De enige relevante publicaties betroffen rapporten van HTA instanties: NICE en CADTH. NICE concludeert dat de kosteneffectiviteit van daratumumab acceptabel is, en adviseert om dit middel te vergoeden voor de huidige indicatie. In Canada komt CADTH uit op een ICER van omgerekend ongeveer 62.000/QALY en wordt er een prijskorting van minstens 21% geadviseerd.

Overige relevante literatuur betreft met name de klinische effectiviteit van daratumumab. Hiervoor staat de ANDROMEDA[2] studie op de voorgrond. In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven

De ANDROMEDA studie betreft een open-label, gerandomiseerde en actief gecontroleerde fase 3 studie die werd uitgevoerd in 109 ziekenhuizen in 22 landen in Noord- en Zuid Amerika, Europa, het Midden-Oosten en Azië-Pacific. In de studie zijn 388 patiënten geïncludeerd van minstens 18 jaar oud met een diagnose van systemische AL-amyloïdose, minstens één orgaan aangedaan en met meetbare, hematologische ziekte en zonder eerdere behandeling voor de ziekte. De behandeling bestond voor de controle arm uit bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD); de interventie-arm kreeg daarnaast daratumumab toegediend (dara + CyBorD). De controle-arm werd in totaal maximaal 6 cycli behandeld; de interventie-arm kreeg de eerste 6 cycli zowel daratumumab, cyclofosfamide, bortezomib als dexamethason; daarna volgde daratumumab monotherapie (deze behandeling duurde in totaal maximaal 24 cycli).

Het primaire eindpunt van deze studie was een complete hematologische respons in de intent-to-treat (ITT) populatie.

De resultaten van de ANDROMEDA studie met een mediane follow-up duur van 11,4 maanden (6-maanden landmark analyse) zijn gepubliceerd in het New England Journal of Medicine (Interim Analyse 1 (IA1)).[2] In navolging van IA1 zijn geüpdatete resultaten mondeling gepresenteerd op het 2021 ASCO-congres (IA2) en op het 2021 ASH-congres (IA3). Tijdens de beoordeling van dit dossier is op 5 november 2024 het abstract van de finale analyse van ANDROMEDA op het ASH-congres gepresenteerd (mediane follow-up van 61,4 maanden). De publicatie van deze resultaten wordt pas in Q2 2025 verwacht. Niet van alle uitkomstmaten is nieuwe data beschikbaar uit recentere data cut-offs. Voor het model is per klinische uitkomstmaat gebruik gemaakt van de meest recente data van de ANDROMEDA-studie die beschikbaar was.

Samenvattend:

- IA1: DCO februari 2020, mediane follow-up van 11,4 maanden
- IA2: DCO januari 2021, mediane follow-up van 20,3 maanden (12-maanden landmark)
- IA3: DCO mei 2021, mediane follow-up van 25,8 maanden (18-maanden landmark)
- Finale analyse: mediane follow-up van 61,4 maanden

Het economische model dat hier voorligt gebruikt de ANDROMEDA-studie met name om de initiële hematologische respons van de patiënt te bepalen. Vervolgens wordt deze response gekoppeld aan de langetermijnoverleving. De samenhang tussen hematologische response en overleving wordt gebaseerd op een *real world* studie EMN23, meer informatie hierover volgt in paragraaf 2.2.

2 Methoden

2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2 en 3 weergegeven.

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose
Interventie	Daratumumab, in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (dara + CyBorD)
Controle-interventie	Bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD)
Uitkomsten	Gunstige effecten: Hematologische respons Orgaanrespons Algehele overleving Kwaliteit van leven Ongunstige effecten: Incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten Stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten

Tabel 2 Patiëntkenmerken van de ANDROMEDA studie [2]

	CyBorD	Dara + CyBorD	Totaal
ITT-populatie	193	195	388
Leeftijd, mediaan (range)	64,0 (35, 86)	62,0 (34, 87)	64,0 (34, 87)
Leeftijd <65 jaar	97 (52,3%)	108 (55,4%)	205 (52,8%)
Geslacht, man	117 (60,6%)	108 (55,4%)	225 (58,0%)
ECOG-score			
0	71 (36,8%)	90 (46,2%)	161 (41,5%)
1	106 (54,9%)	86 (44,1%)	192 (49,5%)
2	16 (8,3%)	19 (9,7%)	35 (9,0%)
Tijd sinds diagnose (dagen), mediaan (range)	43,0 (5, 1.102)	48,0 (8, 1.611)	43,0 (5, 1.161)

Tabel 3: Effectiviteit zoals gemeten in de ANDROMEDA studie [2]

	CyBorD (n=193)	Dara + CyBorD (n=195)	OR/HR (95% BI), p-waarde
Primaire uitkomstmaat			
CR bij DCO			
IA1 (11,4 maanden), %	18,1	53,3	OR: 5,1 (3,2; 8,2), p<0,0001
IA2 (20,3 maanden), %	19,2	59,0	OR: 5,9 (3,7; 9,4), p<0,0001
IA3 (25,8 maanden), %	19,2	59,5	OR: 6,0 (3,8; 9,6), p<0,0001
Secundaire uitkomstmaten			
CR na 6 maanden, % (IA2)	14,0	50,3	OR: 6,3 (3,8; 10,3), p<0,0001
OS, n (%)			
Aantal gebeurtenissen (IA1)	29 (15,0)	27 (13,8)	
Aantal gebeurtenissen (IA3)	45 (23,9)	34 (17,6)	
Mediaan	NE	NE	
OS na 6 maanden, %	88,8	87,0	HR: 0,9 (0,5; 1,5), p=0,706
OS na 12 maanden, %	85,6	85,6	
OS na 18 maanden, %	76,9	85,6	

Afkortingen: IA, interim analyse; BI, betrouwbaarheidsinterval; CR, complete respons; NE, niet te schatten

De registratiehouder heeft de representativiteit van de patiënten in de ANDROMEDA studie voor de Nederlandse patiënten op twee manieren onderzocht. Ten eerste zijn de patiëntkarakteristieken van ANDROMEDA vergeleken met data uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De mediane leeftijd van patiënten in de ANDROMEDA populatie lag lager dan in de Nederlandse NKR populatie (ANDROMEDA: 64 jaar; NKR-data: 67 jaar).[3] Daarnaast hadden patiënten in ANDROMEDA gemiddeld genomen een slechtere cardiale status. In de studie heeft 37% van de patiënten een Mayo status IIIa of IIIb, versus 23% in de NKR-patiëntenpopulatie. Een verklaring hiervoor is dat in de ANDROMEDA-studie geen patiënten zijn geïncludeerd voor wie een ASCT als eerstelijnsbehandeling was gepland.

De tweede validatie betreft expert opinie: de Nederlandse beroepsgroep heeft de populatie in ANDROMEDA representatief bevonden voor de Nederlandse populatie AL-amyloïdose patiënten.

Discussie PICO

Over het algemeen zijn de patiënten in de ANDROMEDA studie representatief voor de Nederlandse patiënten. De patiënten in de studie zijn echter wel iets jonger en hebben een iets slechtere prognose.

2.2 Modelsettings

In tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters; in figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

De eerste periode van het model duurt 3 maanden, dit is het *decision tree* gedeelte. Patiënten starten met een eerstelijnsbehandeling en na 3 maanden wordt geëvalueerd of de behandeling aanslaat. Patiënten worden op dat moment in groepen ingedeeld op basis van de behaalde hematologische respons: complete respons (CR), zeer goede partiële respons (VGPR), partiële respons (PR) of geen respons (NR). Hierna volgt het Markov gedeelte van het model. Op basis van de hematologische respons wordt vanaf dan de overleving bepaald. Deze overleving wordt niet gebaseerd op gegevens uit de ANDROMEDA studie waarin daratumumab is onderzocht, maar wordt voor beide behandelarmen gebaseerd op Kaplan–Meier (KM) data uit de externe real-world EMN23 studie (meer uitleg hierover volgt hieronder)[4]. Patiënten die na 3 maanden een CR of VGPR response hebben worden vervolgens in het Markov gedeelte van het model doorbehandeld met daratumumab – eerst nog in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide, en dexamethason. Patiënten die na 3 maanden een PR of NR hebben stappen dan over op een andere behandeling. Alle patiënten hebben in het Markov gedeelte van het model maandelijks kans op progressie, eindstadium orgaanfalen of overlijden. Patiënten in de CR of VGPR response groep worden bij progressie overgezet op een volgende behandellijn.

EMN23 studie [4]

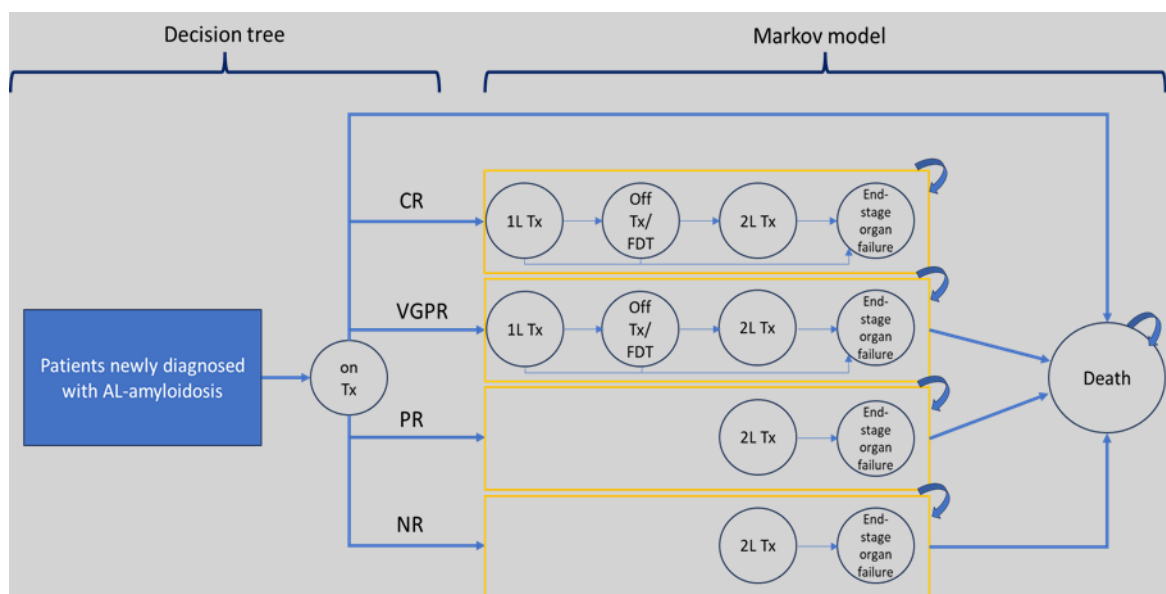
De EMN23-studie is een lopende Europese retrospectieve *real-world* studie waarin een groot aantal patiënten (n=4.480) met AL-amyloïdose bij start van eerstelijnsbehandeling zijn geïncludeerd. De resultaten van deze studie over het gehele cohort van 2004–2018 zijn recentelijk gepubliceerd.[4] Het model maakt alleen gebruik van het cohort 2011-2018, waarbij de meeste patiënten een behandeling met bortezomib ontvingen.

Patiënten in deze studie zijn 3 maanden na start van de behandeling ingedeeld op basis van hun hematologische respons (CR/VGPR/PR/NR), en vervolgens is de OS geanalyseerd per response groep. Volgens de Nederlandse beroepsgroep zijn de patiënten in de EMN23-studie representatief voor de Nederlandse patiënten, maar hebben zij waarschijnlijk een iets gunstigere levensverwachting dan de gemiddelde Nederlandse patiënt. Daarnaast zijn de behandelingen die de patiënten in de EMN23 studie kregen niet helemaal actueel. Zo kreeg in deze studie slechts zo'n 75% van de patiënten een op bortezomib-gebaseerde behandeling in de eerste lijn, terwijl dit volgens de beroepsgroep tegenwoordig eerder op de 85% ligt. Daarnaast is er een verschil voor wat betreft de tweedelijnsbehandeling: in de EMN23-studie kreeg slechts 6% van de patiënten een tweedelijnsbehandeling met daratumumab terwijl dit percentage in de Nederlandse praktijk tegenwoordig waarschijnlijk hoger ligt.

Het model bevat geen derdelijnsbehandeling, terwijl deze mogelijk wel gegeven gaat worden. Zowel de registratiehouder als de beroepsgroep heeft echter geen zicht op het percentage patiënten voor wie dit zal gelden, of op de verwachte behandelopties. De registratiehouder heeft in een aantal scenarioanalyses laten zien wat de mogelijke impact op de ICER is wanneer derdelijnsbehandelingen wel worden meegenomen.

Tabel 4: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Decision tree gevolgd door een Markov model
Gezondheidstoestanden	<p>Gezondheidstoestanden van patiënten die CR of VGPR bereiken:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Op eerstelijnsbehandeling (1L Tx) 2. Gestopt met eerstelijnsbehandeling of op vaste dosis daratumumab behandeling (Off Tx/FDT) 3. Tweedelijnsbehandeling (2L Tx) 4. Eindstadium Orgaanfalen <p>Gezondheidstoestanden van patiënten die PR of NR bereiken:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2L Tx 2. Eindstadium Orgaanfalen <p>Gezondheidstoestand voor alle patiënten: overlijden.</p>
Cyclusduur	28 dagen
Cohortgrootte	1.000 patiënten
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Iedereen start met de decision tree (start van behandeling)
Tijdshorizon	Levenslang
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kostenutiliteitsanalyse



Afkortingen: 1L, eerste lijn; 2L, tweede lijn; AL, amyloid lichte keten; CR, complete respons; FDT, vaste dosis daratumumab behandeling; NR, geen respons; PR, partiële respons; Tx, behandeling; VGPR, zeer goede partiële respons

Figuur 2: Modelstructuur van het decision tree + Markov model

Discussie modelsettings

Een belangrijk discussiepunt betreft het feit dat patiënten in Nederland momenteel al daratumumab in de tweede lijn krijgen. Het effect hiervan (met name op overleving) lijkt op dit moment niet goed ondergebracht in het model, terwijl de kosten wél volledig worden meegenomen. Daarnaast bevat het model geen derdelijnsbehandelingen terwijl die naar verwachting wel gegeven zullen worden.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Het model maakt gebruik van verschillende transitiekansen, zie tabel 5 voor een kort overzicht. De verschillende transities worden hieronder verder uitgelegd.

Tabel 5. Bronnen voor transitiekansen toegepast in het model

Transitie	Beschrijving	Bron
Decision tree voor respons	In de eerste 3 cycli wordt een <i>decision tree</i> toegepast op basis van de behaalde hematologische respons per cyclus. Aan de hand van de behaalde respons in cyclus 3 wordt de OS met bijbehorende kosten en effecten gemodelleerd.	ANDROMEDA-studie[2]
Modelleren van OS op basis van respons	Aan de hand van de behaalde hematologische respons wordt de OS geëxtrapoleerd. Hiervoor is data voor OS per behaalde respons gebruikt uit een <i>real-world</i> studie.	EMN23 2011–2018 cohort [4]
Markov-transitiekansen binnen behaalde respons	Per responscategorie wordt een verdeling gemaakt van patiënten die 1L behandeling krijgen (1L Tx), patiënten die geen behandeling (CyBorD) of een vaste dosis daratumumab behandeling (Dara + CyBorD-arm) krijgen (Off Tx/FDT), patiënten die een 2L behandeling krijgen (2L Tx), of Eindstadium Orgaanfalen (<i>end-stage organ failure</i>)	ANDROMEDA-studie [2]

Gedurende het *decision tree* gedeelte van het model (de eerste 3 maanden) zijn met name de transities tussen de hematologische response categorieën relevant. Deze transities zijn gebaseerd op gegevens uit de ANDROMEDA studie. Ook de OS wordt dan bepaald op basis van de ANDROMEDA studie. De transities verschillen uiteraard tussen de behandelarm met daratumumab en zonder daratumumab. Tabel 6 bevat een overzicht van de verdeling van patiënten per response categorie.

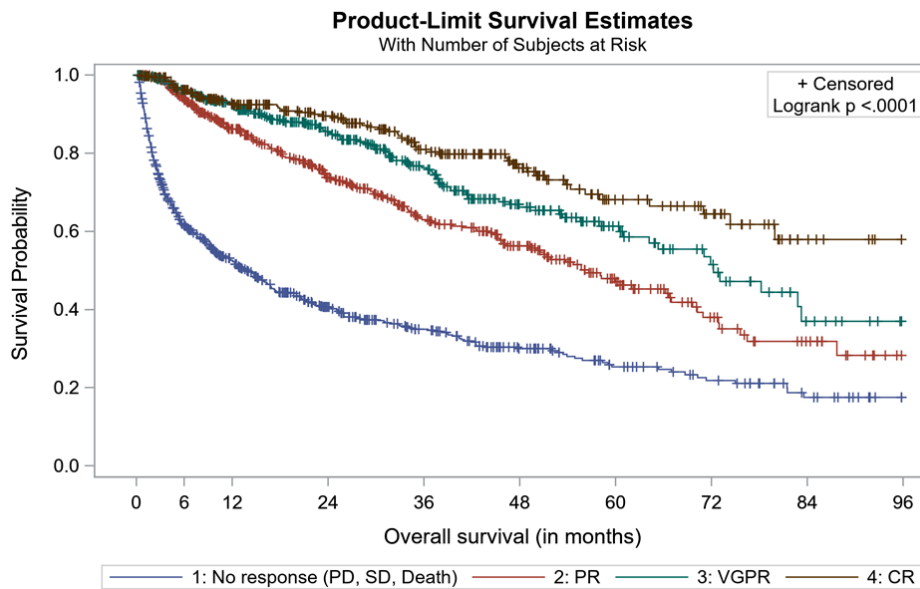
Tabel 6. Verdeling van patiënten per hematologische responscategorie in de *decision tree* voor 3 maanden, op basis van ANDROMEDA

Cyclis	CR		VGPR		PR		NR		Dood	
	Dara + CyBorD	CyBorD	Dara + CyBorD	CyBorD	Dara + CyBorD	CyBorD	Dara + CyBorD	CyBorD	Dara + CyBorD	CyBorD
1	7,7%	3,6%	46,7%	25,9%	25,1%	24,9%	15,9%	43,0%	4,6%	2,6%
2	26,7%	8,3%	35,4%	25,4%	19,5%	27,5%	11,8%	32,1%	6,7%	6,7%
3	41,5%	12,5%	28,7%	31,1%	12,8%	23,3%	6,2%	24,4%	10,8%	8,8%

Afkortingen: CR, complete respons; C, cyclofosfamide; D, daratumumab; d, dexamethason; NR, geen respons; PR, partiële respons; V, bortezomib (Velcade); VGPR, zeer goede partiële respons.

Na 3 maanden worden patiënten definitief ingedeeld in één van de 4 hematologische response categorieën. De OS wordt vanaf dan apart gemodelleerd per response categorie. Zoals eerder aangegeven worden hiervoor de EMN23 studiegegevens gebruikt. De KM curves voor OS per bereikte respons op 3 maanden worden gepresenteerd in figuur 2.

Het is belangrijk om hierbij op te merken dat het modelleren van de OS vanaf 3 maanden dus niet meer (direct) afhankelijk is van de behandeling die de patiënt krijgt, maar alleen verschilt per response categorie.

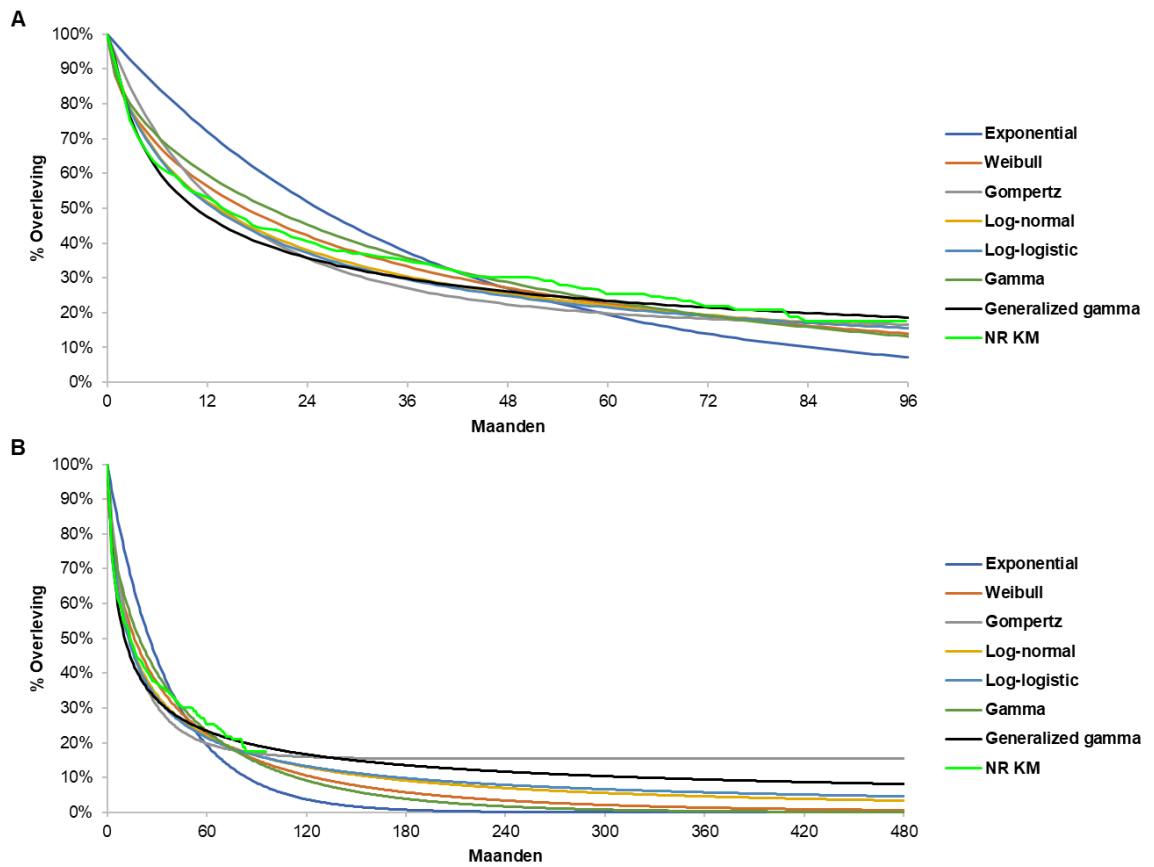


Afkortingen: CR, complete respons; PD, progressieve ziekte; PR, partiële response; SD, stabiele ziekte; VGPR, zeer goede partiële respons.

Figuur 2. OS op basis van behaalde respons op 3 maanden uit de EMN23-studie (post-2010 cohort)

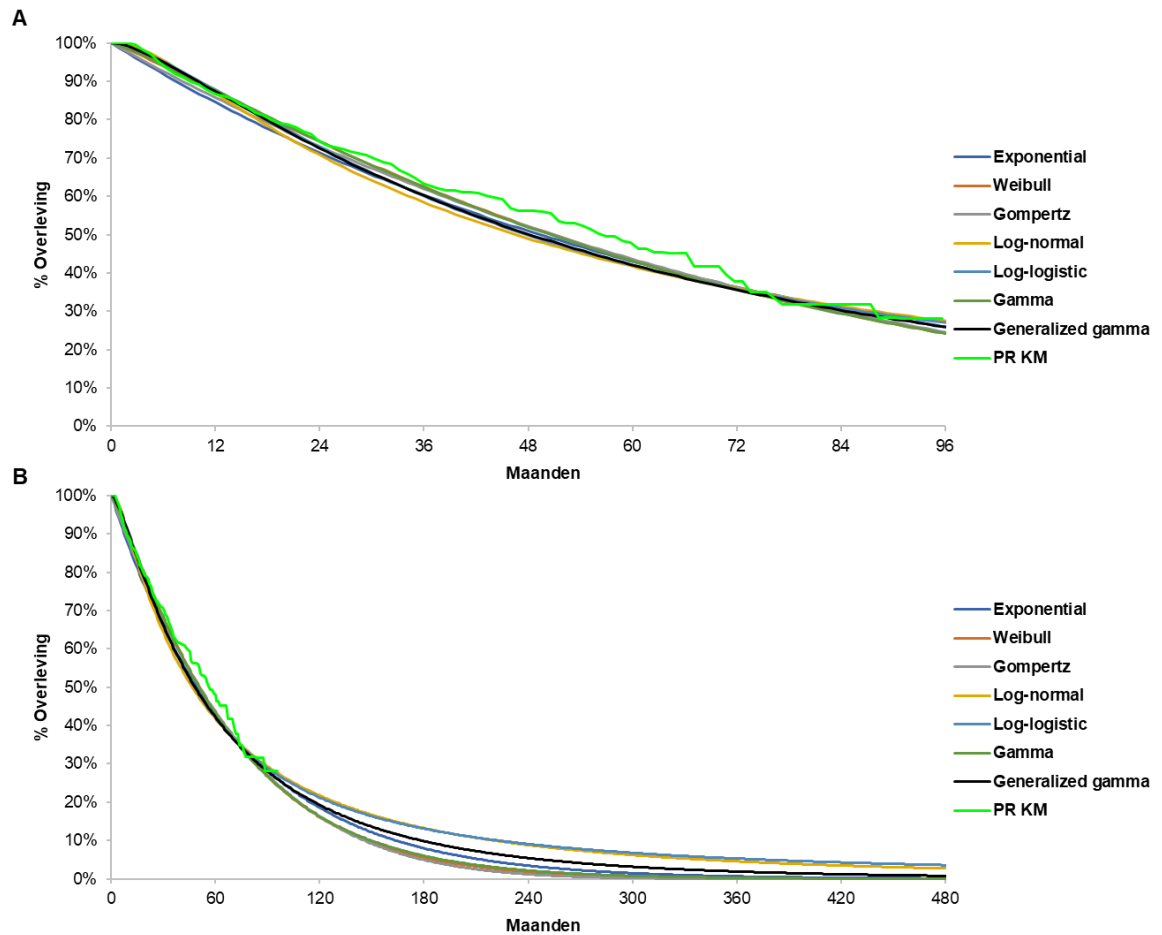
De 4 KM curves uit de EMN23 studie zijn gedigitaliseerd, waarna er verschillende modellen zijn gefit op de data: exponentieel, Weibull, Gompertz, lognormaal, log-logistisch, gamma en gegeneraliseerde gamma. De registratiehouder heeft de Nederlandse beroepsgroep geraadpleegd over de klinische validiteit van de verschillende gefitte extrapolaties.

Per response categorie heeft de beroepsgroep aangegeven welke extrapolaties klinisch plausibel zijn. Vervolgens heeft de registratiehouder op basis van de statistische fit (AIC/BIC) een definitieve keuze gemaakt uit alle klinisch plausibele opties. Hieronder worden alle gefitte extrapolaties per response categorie getoond, in de figuurtekst staat steeds aangegeven welk model is gekozen.



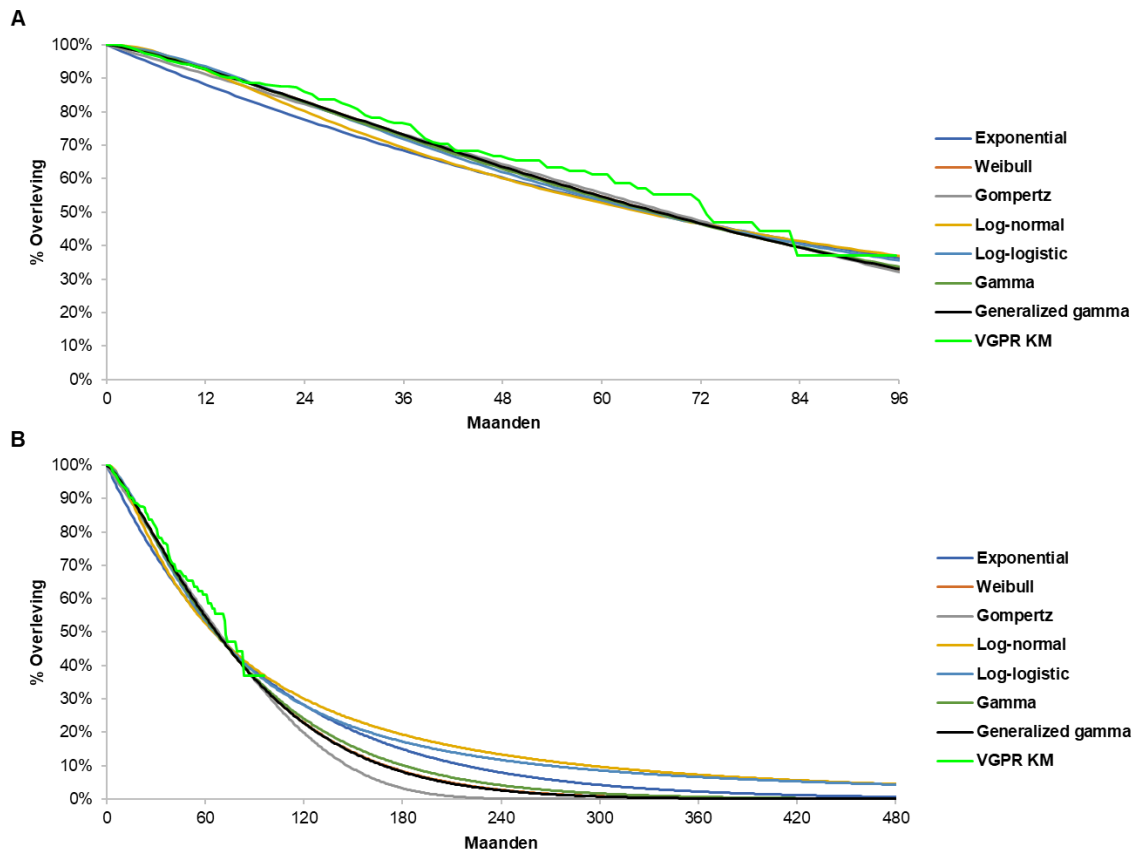
A: Extrapolaties op de korte termijn (8 jaar) tot het einde van de beschikbare EMN23 KM-data; B: extrapolaties op de lange termijn tot het einde van de tijdshorizon van het model (40 jaar).
Afkortingen: KM, Kaplan-Meier; NR, geen respons; OS, algehele overleving.

Figuur 3. Ongecorrigeerde OS-curve extrapolaties voor patiënten met NR van EMN23: de Gamma verdeling is gekozen.



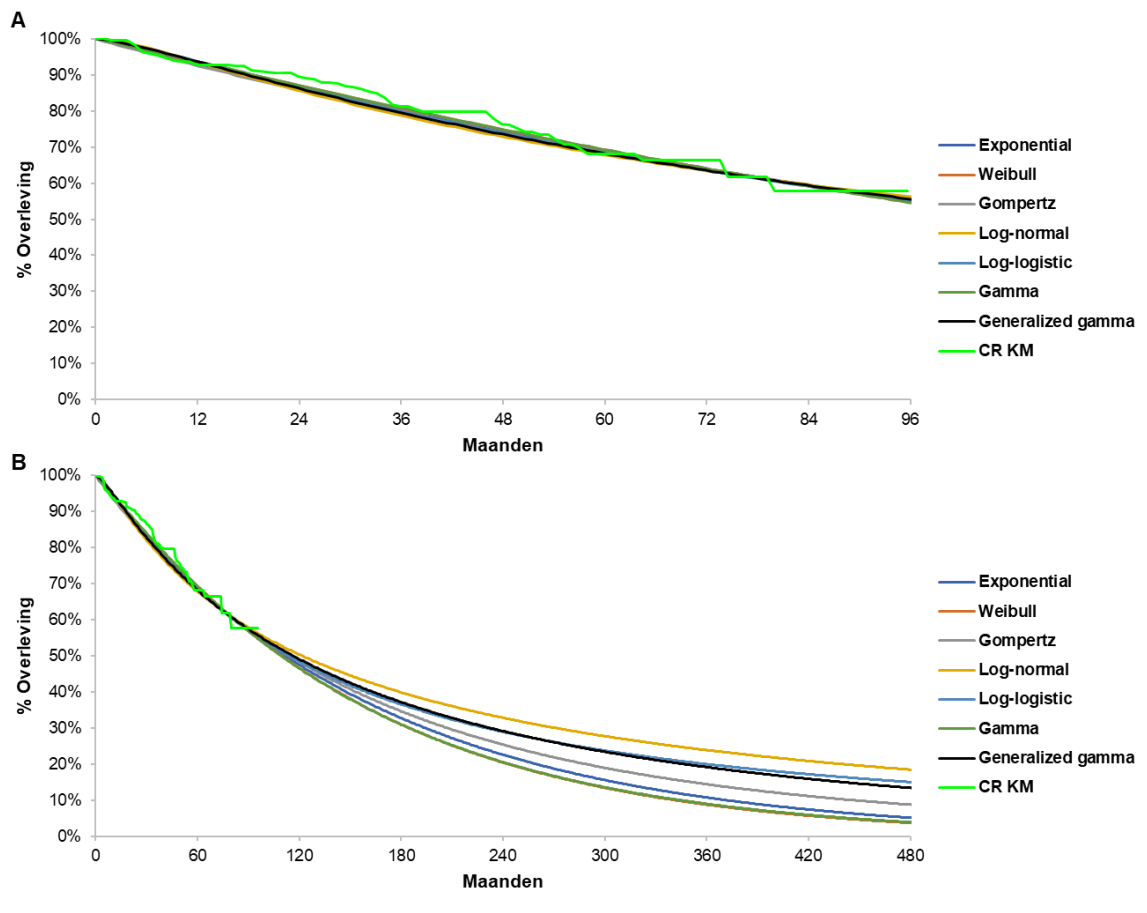
A: Extrapolaties op de korte termijn (8 jaar) tot het einde van de beschikbare EMN23 KM-data; B: extrapolaties op de lange termijn tot het einde van de tijdshorizon van het model (40 jaar).
Afkortingen: KM, Kaplan-Meier; OS, algehele overleving; PR, partiële respons.

Figuur 4. Ongecorrigeerde OS-curve extrapolaties voor patiënten met PR van EMN23: de Gamma verdeling is gekozen.



A: Extrapolaties op de korte termijn (8 jaar) tot het einde van de beschikbare EMN23 KM-data; B: extrapolaties op de lange termijn tot het einde van de tijdshorizon van het model (40 jaar).
Afkortingen: KM, Kaplan–Meier; OS, algehele overleving; VGPR, zeer goede partiële respons

Figuur 5. Ongecorrigeerde OS-curve extrapolaties voor patiënten met VGPR: de Weibull verdeling is gekozen (de zwarte en de rode lijn liggen grotendeels over elkaar heen).



A: Extrapolaties op de korte termijn (8 jaar) tot het einde van de beschikbare EMN23 KM-data; B: extrapolaties op de lange termijn tot het einde van de tijdshorizon van het model (40 jaar).
Afkortingen: CR, complete respons; KM, Kaplan-Meier; OS, algehele overleving.

Figuur 6. Ongecorrigeerde OS-curve extrapolaties voor patiënten met CR van EMN23 (3-maanden landmark): de Exponentieel verdeling is gekozen.

Naast OS transitie, maakt het model gebruik van transitie binnen de hematologische response categorieën. Het gaat dan om de kans op een tweedelijnsbehandeling of eindstadium orgaanfalen. Deze kansen zijn per response categorie bepaald; en zijn onafhankelijk van de behandeling die de patiënt op dat moment krijgt. De bron voor deze transitiekansen betreft wederom de ANDROMEDA studie. Er zijn verschillende transitiekansen voor cyclus 4-6 en cyclus 7 en verder. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de eerste data cut-off, met een mediane follow-up van 11,4 maanden – meer recente data waren hiervoor niet beschikbaar.

Voor het bepalen van de kans op eindstadium orgaanfalen maakt de registratiehouder een belangrijke aanname. Omdat de ANDROMEDA studie pas erg weinig van dit soort events registreerde is ervoor gekozen om in plaats van deze events, uit te gaan van het MOD-PFS event. Dit is een maat die betrekking heeft op een veel bredere definitie van progressie, namelijk ook hematologische progressie en ernstige orgaanverslechtering. Het Zorginstituut plaatst hier grote kanttekeningen bij en heeft dit ook al teruggegeven aan de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat dit inderdaad kan leiden tot een overschatting van de kans op eindstadium orgaanfalen. Echter, vanuit klinisch perspectief, en vanuit het perspectief van het zorggebruik, vond de registratiehouder het essentieel om deze gezondheidstoestand te includeren in het model. In een scenarioanalyse is onderzocht wat het effect is wanneer deze gezondheidstoestand geheel uit het model is verwijderd.

Op de vorige pagina's is reeds uitgelegd hoe de OS wordt bepaald op basis van de verschillende hematologische response categorieën. Binnen elke response categorie zijn echter nog verschillende gezondheidstoestanden (1L Tx, Off Tx/FDT, 2L Tx en eindstadium orgaanfalen) – waarbij het aannemelijk is dat patiënten in sommige gezondheidstoestanden een grotere kans hebben om te overlijden dan in andere gezondheidstoestanden. Het model gebruikt hiervoor een sterfteverdeling, gelinkt aan data uit ANDROMEDA. Omdat er echter in ANDROMEDA nog weinig patiënten waren overleden, heeft de registratiehouder deze verdeling gebaseerd op het MOD-PFS eindpunt (dus niet het eindpunt overlijden zelf). Er wordt een onderscheid gemaakt tussen een verdeling tussen cyclus 4–6 en cyclus 7+. Vanaf cyclus 7 wordt aangenomen dat de verdeling constant is over tijd omdat de follow-up uit de ANDROMEDA-studie niet lang genoeg was om verder onderscheid te maken.

Het Zorginstituut heeft enkele opmerkingen over deze aanpak:

- 1) De registratiehouder merkt op pagina 42/43 van haar dossier op dat er soms te weinig patiënten beschikbaar waren om de sterfteverdeling goed toe te passen. Vervolgens worden er extra sterfgevallen doorgerekend in de groep met de meeste patiënten. Volgens het Zorginstituut is het meer valide om deze 'overgebleven sterfgevallen' te verdelen over de groep patiënten met de grootste kans om te overlijden. In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder het effect van deze aanpak onderzocht. Volgens het Zorginstituut betreft dit scenario echter de meest realistische aanpak en had dit de aanpak in de *base case* moeten zijn.
- 2) Vanaf cyclus 7 wordt een constante verdeling aangenomen. De registratiehouder geeft aan dat de periode van cyclus 7 echt een andere fase in de behandeling betreft. Patiënten behandeld met Dara + CyBorD gaan over op daratumumab monotherapie, terwijl patiënten op CyborD de behandeling stoppen. Ook zijn er vanaf cyclus 7 duidelijk minder 'progressie events'. Het Zorginstituut had graag gezien dat deze aanname (over de constante verdeling vanaf cyclus 7) ook was gevalideerd door de beroepsgroep.

Het Zorginstituut begrijpt dat de registratieouder vanwege de beperkte sterftegevallen ten tijde van de ANDROMEDA-studie een keuze heeft moeten maken voor een alternatieve aanpak. Deze aanpak is echter erg onzeker omdat dit ten eerste gebaseerd is op een heel ander eindpunt, en ten tweede heeft deze data een zeer beperkte follow-up duur. De impact van deze onzekerheid lijkt echter niet enorm groot, omdat het model met name gedreven wordt door de OS per algehele response categorie, waarbij de verdere uitsplitsing naar gezondheidstoestanden binnen die response categorie van ondergeschikt belang lijkt.

Discussie transitie tussen gezondheidstoestanden

De technische uitvoering van de gekozen aanpak omtrent het schatten van de overleving lijkt valide. Echter – en dit zal hieronder nader aan bod komen (paragraaf 2.4.4) – leidt deze aanpak tot veel lagere overlevingscijfers dan de resultaten uit de ANDROMEDA studie. Volgens het Zorginstituut maakt dit deze aanpak daarom ongeschikt. Een aanpak waarbij zoveel mogelijk gebruik wordt gemaakt van de *overall survival* data uit de ANDROMEDA studie (inmiddels zijn er 5-jaar follow-up data) lijkt volgens het Zorginstituut op dit moment het meest valide.

2.3.2 *Utiliteiten*

De utiliteitswaarden die in het model zijn gebruikt, zijn gebaseerd op de EQ-5D-5L data uit ANDROMEDA. De data zijn verzameld op de eerste dag van elke cyclus tijdens de eerste zes cycli in beide behandelarmen en elke acht weken bij patiënten die daratumumab monotherapie kregen in cyclus 7+. Voor patiënten in beide behandelarmen zijn ook EQ-5D-5L data verzameld in de fasen na de behandeling. Het aantal volledig ingevulde vragenlijsten lag in beide armen boven de 90% op baseline en bleef boven de 80% in latere metingen. De EQ-5D-5L waarden die in de base case worden gebruikt zijn berekend met behulp van voor Nederland specifieke gewichten voor utiliteiten.[5, 6]

De EQ-5D utiliteiten uit de studie (gepoolde behandeldata) zijn geanalyseerd op basis van hematologische responsstatus. Per responsstatus zijn gemiddelde utiliteitswaarden berekend waarbij alle metingen over de tijd zijn meegenomen. De gemiddelde utiliteit voor VGPR (0,738)

werd door de registratiehouder als niet valide bestempeld, omdat deze lager was dan de utiliteit voor PR. De registratiehouder heeft daarom een alternatieve utiliteit voor VGPR response berekend door het gemiddelde van de CR- en PR-utiliteitswaarden te nemen. De utiliteitswaarden per hematologische respons die in het model zijn gebruikt staan weergegeven in Tabel 7. De waarden zijn voorgelegd aan de Nederlandse beroepsgroep; volgens hen zijn de utiliteiten plausibel.

Tabel 7. Utiliteiten per hematologisch response categorie

Hematologische respons	Utiliteit (SD)
CR	0,774 (0,232)
VGPR	0,769 (SD niet beschikbaar)
PR	0,763 (0,202)
NR	0,729 (0,256)

Afkortingen: CR, complete respons; IPD, individuele patiëntgegevens; NR, geen respons; PR, partiële respons; SD, standaarddeviatie; VGPR, zeer goede partiële respons.

Het model maakt ook gebruik van disutiliteiten. Deze worden toegepast op het moment dat de patiënt progressie van de ziekte vertoont en overstapt op een tweedelijnsbehandeling, en op het moment dat de patiënt eindstadium orgaanfalen bereikt. De disutiliteit bij progressie is berekend op basis van de data uit ANDROMEDA (door het gemiddelde verschil tussen baseline en progressie te berekenen), dit kwam uit op een disutiliteit van 0,046. De ANDROMEDA studie bevatte echter onvoldoende data om een disutiliteit voor eindstadium orgaanfalen te berekenen. De registratiehouder heeft literatuuronderzoek uitgevoerd, maar heeft geen goede bron kunnen vinden voor een disutiliteit voor orgaanfalen. De registratiehouder heeft daarom gekozen om een studie als uitgangspunt te nemen waarbij chronisch hartfalen is onderzocht. De registratiehouder motiveert deze aanpak door aan te geven dat ook bij patiënten met AL amyloïdose er vaak sprake is van cardiale betrokkenheid, en dit zelfs verantwoordelijk is voor ongeveer 75% van de sterfgevallen. Deze aanpak zorg voor een disutiliteit van 0,255 in het huidige model. In gevoeligheidsanalyses is onderzocht wat de impact van deze aanpak is, welke beperkt lijkt (de ICER varieert slechts enkele duizenden euro's).

Naast een disutiliteit voor eindstadium orgaanfalen, past de registratiehouder ook een disutiliteit toe per cyclus waarin de patiënt hemodialyse moet ondergaan. Deze disutiliteit komt uit op 0,1 en komt uit een studie van Wyld et al. 2012.[7].

Tot slot past de registratiehouder nog disutiliteiten toe per graad 3 bijwerking. Deze staan genoemd in onderstaande tabel 8.

Tabel 8. Disutiliteiten voor bijwerkingen

Bijwerking	Disutiliteit	Bron	Duur (dagen) †
Lymfopenie	0,090	Aanname; dezelfde disutiliteit als neutropenie [8]	21
Neutropenie	0,090	Nafees et al. 2008 [8]	21
Pneumonie	0,200	Beusterien et al. 2010 [9]	21
Diarree	0,176	Stein et al. 2018 [10]	21
Oedeem	0,060	Brown et al. 2001 [11]	21
Hypokaliëmie	0,020	Sullivan et al. 2011 [12]	21
Flauwvallen	0,004	Sullivan et al. 2011 [12]	21
Hartfalen	0,103	Sullivan et al. 2011 [12]	21
Vermoeidheid	0,074	Nafees et al. 2008 [8]	21

† Veronderstelde duur van 21 dagen voor disutiliteit in overeenstemming met de definitie van een AE met een niet-electief lang verblijf

Discussie utiliteiten

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen aanpak rond de utiliteiten. Hoewel de aanpak rond de disutiliteiten en eindstadium orgaanfalen onzeker zijn; hebben deze relatief weinig impact op de ICER. De belangrijkste utiliteiten (zoals de baseline utiliteit per response categorie) zijn wel valide bepaald.

2.3.3 *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model, zie tabel 9 voor een overzicht.

Tabel 9. Kostencategorieën binnen het model

Kosten
Eerstelijnsbehandeling geneesmiddelenkosten <ul style="list-style-type: none">• Acquisitiekosten• Eerstelijns toedieningskosten• Eerstelijns comediatie kosten
Monitoringskosten eerstelijnsbehandeling
Kosten van bijwerkingen
Tweedelijnsbehandeling geneesmiddelenkosten
Kosten gerelateerd aan Eindstadium Orgaanfalen
Kosten gerelateerd aan zorggebruik
Kosten gerelateerd aan levenseinde
Niet-medische directe kosten <ul style="list-style-type: none">• Reiskosten• Kosten gerelateerd aan mantelzorg
Niet-medische indirecte kosten <ul style="list-style-type: none">• Productiviteitskosten
Indirecte medische kosten <ul style="list-style-type: none">• Kosten gemaakt in gewonnen levensjaren (toegepast in scenarioanalyse)

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Eerstelijnsbehandeling

Volgens de beroepsgroep zullen patiënten maximaal 24 cycli met daratumumab behandeld worden; waarvan de eerste 6 cycli dus in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. Er is in de base case aangenomen dat alle patiënten die in leven zijn en geen progressie vertonen (d.w.z., patiënten in de 1L Tx en Off Tx/FDT gezondheidstoestand) onder behandeling blijven en dus gedurende de gehele behandelduur geneesmiddelenkosten maken. Patiënten die na 3 maanden een PR of NR vertonen zullen op dat moment de eerstelijnsbehandeling staken.

In de budgetimpactanalyse (BIA) staat een compleet overzicht van het precieze doseringsschema van bortezomib, cyclofosfamide, dexamethason en daratumumab.

In het model wordt rekening gehouden met verspilling en wordt een relatieve doseringsintensiteit (RDI) meegenomen. Verspilling is toegepast in de berekeningen van de geneesmiddelenkosten van zowel de eerste- als tweedelijnsbehandeling door de kosten van de gehele inhoud van de verpakking van een geneesmiddel te includeren, zelfs als de bestanddelen ervan niet volledig waren benut. De RDI's zijn toegepast bij het berekenen van de totale medicijnkosten per cyclus van de eerstelijnsbehandeling, op basis van data uit ANDROMEDA. Om de RDI per medicijn te bepalen werd de som van het totaal aantal ontvangen doses gedeeld door het totaal aantal behandelcycli dat een patiënt had ondergaan. Tabel toont de kosten per cyclus zoals gebruikt in de base case.

Tabel 10. Eerstelijns medicijnkosten per cyclus

Behandeling	Kosten per cyclus
Dara + CyBorD (Cycli 1-2)	€ 19.138,47
Dara + CyBorD (Cycli 3-6)	€ 10.393,15
Dara + CyBorD (Cycli 7+)	€ 4.372,66
CyBorD	€ 1.647,83

Het model houdt ook rekening met toedieningskosten en afleverkosten van de geneesmiddelen. Hiervoor wordt een studie van Franken et al. gebruikt [13]. De toedieningskosten variëren van €67,07 voor een subcutane toediening in het ziekenhuis tot €199,29 voor een intraveneuze toediening. Zie tabel 11 voor een overzicht van de berekende toedieningskosten per cyclus.

Tabel 11. Toedieningskosten eerstelijnsbehandeling per cyclus

Behandelschema	Kosten per cyclus
Dara + CyBorD (Cycli 1-2)	€ 796,02
Dara + CyBorD (Cycli 3-6)	€ 534,31
Dara + CyBorD (Cycli 7+)	€ 67,07
CyBorD	€ 272,60

Pre- en post-behandelingsmedicatie voor zowel de dara + CyBorD als CyBorD behandelchema's zijn geïncludeerd in het model. Comedicatie voor elke behandeling was afkomstig uit het ANDROMEDA-studieprotocol. Alleen additionele medicijnen die waren aanbevolen of nodig waren voor alle patiënten die een behandeling kregen zijn geïncludeerd in het model. De kosten hiervoor bedragen tussen de €13 en €15 per patiënt per cyclus.

Het model houdt ook rekening met kosten van bijwerkingen. De registratiehouder heeft hier onderzoek naar gedaan en heeft met name literatuur gevonden over de kosten van bijwerkingen bij melanoom. Enkele relatief veel voorkomende bijwerkingen (zoals geregistreerd in de ANDROMEDA studie) zijn: lymfopenie, pneumonie en syncope. In tabel 12 staan de kosten van bijwerkingen. Kosten gerelateerd aan de bijwerkingen zijn in het model toegepast als eenmalige kosten per patiënt in de eerste cyclus.

Tabel 12. Totale kosten gerelateerd aan bijwerkingen

Behandeling	Totale kosten per patiënt
Dara + CyBorD	€ 963,08
CyBorD	€ 718,53

Latere behandelingen

Wanneer patiënten de 2L Tx-gezondheidstoestand bereiken, maken ze eenmalige kosten voor de vervolghandeling. De registratiehouder geeft aan dat het niet mogelijk is om hierbij rekening te houden met de precieze behandelduur per patiënt vanwege de gekozen Markov modelstructuur. Om de impact van een eventuele overschatting van de behandelkosten te onderzoeken zijn verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Hierbij zijn de vervolghandelingkosten verminderd met 10%, 20% en 30%. De ICER stijgt daarbij tot maximaal €76.251.

De beroepsgroep heeft input gegeven over de meest waarschijnlijke tweedelijnsbehandelingen na eerstelijnsbehandeling met dara + CyBorD, zie tabel 13. Het valt op dat er veel herbehandeld wordt met daratumumab; ook krijgt een deel stamceltherapie. De duur van deze behandelingen is in de base case gebaseerd op literatuuronderzoek en is gevalideerd door de beroepsgroep. Tijdens de consultatieperiode heeft de registratiehouder deze behandelduur nogmaals voorgelegd aan de beroepsgroep. Zij hebben toen aangegeven dat zij verwachten dat enkele behandelingen in de Nederlandse praktijk langer worden gegeven (wel 2 jaar in plaats van 6 à 7 maanden). In een scenarioanalyse is de impact van deze langere behandelduur onderzocht. Volgens het Zorginstituut betreft dit echter de meest realistische inschatting van de Nederlandse praktijksituatie, en had dit de aanpak in de *base case* moeten zijn.

Ook in de ANDROMEDA studie werd er na een eerstelijnsbehandeling met CyBorD vaak gekozen voor een tweedelijnsbehandeling met daratumumab (ten tijde van de laatste data cut-off werd 34% van de patiënten behandeld met daratumumab).

De kosten van tweedelijnsbehandeling zijn berekend door de kosten per tweedelijnsbehandeling te vermenigvuldigen met de proportie patiënten die de betreffende behandeling ontvangt na eerstelijns dara + CyBorD of CyBorD. Deze kosten zijn vervolgens bij elkaar opgeteld, afzonderlijk voor dara + CyBorD en CyBorD, om de totale eenmalige kosten van tweedelijnsbehandeling per behandelarm te verkrijgen. Ook voor deze behandellijn worden toedieningskosten meegerekend. In tabel 14 staan de totale gemiddelde kosten voor de tweedelijnsbehandeling per patiënt.

Het model bevat geen derdelijnsbehandelingen, dit is al eerder in dit rapport besproken.

Tabel 13. Gebruik van tweedelijnsbehandelingen, op basis van input van de beroepsgroep.

Proportie patiënten die 2L behandeling ontvangen		
2L behandelingen	Dara + CyBorD	CyBorD
Daratumumab monotherapie	2%	10%
Dara + CyBorD	1%	5%
CyBorD	1%	1%
Vd	1%	1%
Rd	18%	1%
DRd	45%	65%
Ixazomib-Rd	15%	2%
Melfalan-dexamethason	2%	2%
Autologe stamceltransplantatie	15%	13%

Afkortingen: Cy, cyclofosfamide; D, daratumumab; d, dexamethason; R, lenalidomide (Revlimid); V, bortezomib (Velcade).

Tabel 14. Totale tweedelijns behandelkosten (eenmalig)

Item	Kosten
Tweedelijnsbehandeling voor dara + CyBorD patiënten	€ 65.582,04
Tweedelijnsbehandeling voor CyBorD patiënten	€ 90.544,54

Overige kosten binnen de gezondheidszorg

Een volgende kostenpost betreft het monitoren van de ziekte, waarbij het hier allereerst gaat om laboratoriumonderzoeken. De frequentie van ziektemonitoring varieert afhankelijk van de behandeling (dara + CyBorD, CyBorD, daratumumab monotherapie of geen behandeling). De beroepsgroep heeft input geleverd over de frequentie van monitoring. In tabel 15 staat een overzicht van de monitorkosten.

Tabel 15. Monitoringskosten van eerstelijnsbehandeling per cyclus

Gezondheidstoestand	Prijs per cyclus
1L Tx	€ 108,63
FDT	€ 55,49
Off Tx	€ 39,29

Afkortingen: 1L, eerste lijn; FDT, vaste daratumumab behandeling; Tx, behandeling.

Een ander onderdeel van ziektemonitoring betreffen de controles in het ziekenhuis, bezoek aan spoedeisende hulp, verblijf in het ziekenhuis en consulten bij bv. de revalidatie-arts of neuroloog. De kosten per zorggebruik item zijn ontleend aan de Nederlandse

kostenhandleiding[14]. De frequenties van zorggebruik zijn verkregen van de beroepsgroep. In tabel 16 staat een overzicht van de gemiddelde kosten per item, per patiënt – hier is dus al in meegewogen dat niet elke patiënt alle items 'gebruikt'.

Tabel 16. Kosten gerelateerd aan zorggebruik per cyclus

Item	1L Tx	Off Tx/FDT	2L Tx	Eindstadium Orgaanfalen
Bezoek aan spoedeisende hulp	€ 6,57	€ 13,14	€ 4,93	€ 9,86
Lang ziekenhuisverblijf (>24 uur)	€ 1,61	€ 12,91	€ 1,61	€ 3,23
Kort ziekenhuisverblijf (≤24 uur)	€ 6,30	€ 14,00	€ 4,55	€ 9,10
Intensive Care afdeling	€ 6,02	€ 0,75	€ 6,02	€ 0,75
Bezoek aan hematoloog	€ 200,93	€ 100,47	€ 133,95	€ 100,47
Bezoek specialistische verpleegkundige	€ 2,28	€ 1,14	€ 0,91	€ 1,83
Bezoek aan nefroloog	€ 11,87	€ 7,92	€ 10,55	€ 18,47
Bezoek aan cardioloog	€ 5,28	€ 0,66	€ 5,28	€ 15,83
Diëtiste	€ 0,31	€ 0,15	€ 0,04	€ 0,21
Neuroloog	€ 0,94	€ 0,31	€ 0,31	€ 0,31
Rehabilitatie	€ 0,78	€ 12,42	€ 0,78	€ 0,78
Totale kosten per cyclus	€ 242,90	€ 163,87	€ 168,94	€ 160,83

Afkortingen: 1L, eerste lijn; 2L, tweede lijn; FDT, vaste daratumumab behandeling; Tx, behandeling.

Een volgende kostenpost betreft kosten gerelateerd aan eindstadium orgaanfalen. Deze bestaan uit kosten voor niertransplantatie, hemodialyse en immunosuppressieve therapie voor patiënten die een solide orgaantransplantatie ondergaan. Daarnaast is peritoneale dialyse geïnccludeerd omdat dit door de beroepsgroep werd geïdentificeerd als een belangrijke kostenpost. De kosten van eindstadium orgaanfalen zijn opgesplitst op basis van de frequentie waarin de kosten worden gemaakt, namelijk terugkerend of eenmalig. Terugkerende kosten omvatten kosten voor hemodialyse, immunosuppressieve therapie en peritoneale dialyse. De kosten gerelateerd aan niertransplantatie zijn als eenmalige kosten in het model geïnccludeerd. Zie tabel 17 voor een overzicht van de totale kosten.

Tabel 17. Totale kosten Eindstadium Orgaanfalen

Item	Prijs
Terugkerende kosten gerelateerd aan Eindstadium Orgaanfalen	€ 1.265,03
Eenmalige kosten gerelateerd aan Eindstadium Orgaanfalen	€ 259,74

Patiënten die overlijden in het model maken eenmalige kosten gerelateerd aan het levenseinde. De registratiehouder maakt hiervoor gebruik van een retrospectief observationele studie waarbij onderzoek is gedaan op basis van declaratiegegevens [15]. De kosten gerelateerd aan

levenseinde komen uit op €4.666,29. Deze kosten zijn toegepast bij elke patiënt die overleed per cyclus.

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Kosten gerelateerd aan reizen naar het ziekenhuis zijn geïnccludeerd in het model; het betreft hier gemiddeld tussen de €6 en €12 per cyclus.

Het model houdt daarnaast rekening met mantelzorgkosten. Hiervoor is een studie van Rifkin als uitgangspunt gebruikt.[16] In deze studie werd aan 188 nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom in de VS gevraagd om door middel van zelf gerapporteerde vragenlijsten informatie omtrent hun ziektelast te geven, waaronder mantelzorg. Hierbij is de aanname gemaakt dat dit vergelijkbaar is voor nieuwe gediagnosticeerde AL-amyloïdose patiënten in Nederland. Op basis van deze studie wordt er uitgegaan van 5,69 uur mantelzorg per cyclus voor de 1L Tx en Off Tx/FDT gezondheidstoestanden. Voor 2L Tx en Eindstadium Orgaanfalen zijn het aantal uur gebruikte mantelzorg geschat op 40 uur op basis van Hsu et al.[17]. In deze studie in de VS werd het aantal uur gependend aan mantelzorg uitgevraagd bij 100 mantelzorgers die zorgden voor oudere patiënten met kanker.

De totale kosten per cyclus van mantelzorg voor dara + CyBorD en CyBorD staan weergegeven in tabel 18. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij de berekende mantelzorgkosten realistisch vinden.

Tabel 18. Mantelzorgkosten per cyclus per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand	Kosten per cyclus
1L Tx	€ 112,26
Off Tx/FDT	€ 107,58
2L Tx	€ 718,27
Eindstadium Orgaanfalen	€ 719,21

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Aangezien de mediane leeftijd van Nederlandse patiënten met AL-amyloïdose gelijk is met de pensioenleeftijd (67 jaar), zijn in de base case geen productiviteitsverliezen geïnccludeerd. In een scenarioanalyse waarin de mediane leeftijd van de ANDROMEDA studiepopulatie wordt aangehouden (63,1 jaar versus 67 jaar), zijn wel productiviteitsverliezen meegenomen. Om dit farmaco-economische rapport beknopt te houden is ervoor gekozen om de berekeningen van deze productiviteitskosten hier niet te beschrijven.

Discussie kosten

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de aanpak rond alle kosten. Het Zorginstituut vindt het echter belangrijk dat er een aantal scenarioanalyses uitgevoerd worden waarbij ook derdelijns-behandelkosten meegenomen worden.

2.3.4 *Modelaannames*

In Tabel 19 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 19. Aannames van het model

1.	Een levenslange horizon voor de gemodelleerde populatie is 40 jaar.
2.	Hematologische respons is een behandelingsonafhankelijke surrogaat voor OS. Er is aangenomen dat hematologische responspercentages die na drie maanden zijn waargenomen in ANDROMEDA, de OS curves voor dara + CyBorD en CyBorD voorspellen.
3.	Voor de verdeling op basis van hematologische respons in de <i>decision tree</i> werd elke niet-evalueerbare hematologische respons in een specifieke cyclus geclassificeerd als NR.
4.	De beste hematologische respons wordt bereikt zodra patiënten de <i>decision tree</i> verlaten (d.w.z., na het verlaten van de <i>decision tree</i> verandert de hematologische respons van een patiënt niet meer).
5.	Patiënten die PR en NR bereiken worden op dezelfde manier worden behandeld.
6.	Ernstig orgaanfalen wordt niet vastgelegd in de <i>decision tree</i> .
7.	Overleving op lange termijn volgens hematologische respons (d.w.z., onafhankelijk van behandeling) was gebaseerd op OS-extrapolaties van gepubliceerde real-world data. De OS-curves voor PR, NR, VGPR en CR zijn gegenereerd op basis van onafhankelijke extrapolaties van hun ruwe KM data.
8.	Het sterfterisico van patiënten met AL-amyloïdose in het model kan niet lager zijn dan het sterfterisico van de algemene bevolking.
9.	Er is aangenomen dat sterfteverdelingen (van cyclus 4–6 en van cyclus 7+) en transitiekansen constant zijn over tijd.
10.	De transitiekansen voor 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen zijn hetzelfde voor 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen.
11.	Patiënten die in de gezondheidsstatus 1L Tx (en 'FDT') blijven, kunnen gedurende de gehele gespecificeerde behandelduur behandelingskosten maken.
12.	Verspilling van medicijnen en RDI zijn meegenomen in de berekening van de behandelkosten.
13.	Kosten van vervolgbehandelingen worden als eenmalige kosten toegepast.
14.	Kosten van vervolgbehandelingen voor de 2L Tx gezondheidstoestand weerspiegelen patiënten die één vervolgbehandeling krijgen.
15.	De utiliteitswaarde toegewezen aan VGPR is het gemiddelde van de utiliteitswaarden voor CR en PR.
16.	De toegepaste afname in utiliteit voor 2L Tx is het verschil tussen de gemiddelde baseline utiliteitswaarde en die van 'Progressieve Ziekte' volgens ANDROMEDA IPD.
17.	Kosten/disutiliteiten gerelateerd aan AE-management weerspiegelen graad 3 en 4 events en worden vooraf toegepast als eenmalige kosten/disutiliteit in de eerste cyclus.
18.	AE-disutiliteiten worden toegepast voor 21 dagen.
19.	Geen van de patiënten ontving een harttransplantatie of implantatie van een cardiaal hulpmiddel.

Afkortingen: 1L, eerste lijn; 2L, tweede lijn; AE, bijwerking; CR, complete respons; FDT, vaste daratumumab behandeling; IPD, individuele patiëntgegevens; MOD, ernstige orgaanverslechtering; NR, geen respons; PFS, progressievrije overleving; PR, partiële respons; Tx, behandeling; VGPR, zeer goede partiële respons.

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouder heeft de modelstructuur met de Nederlandse beroepsgroep besproken. Deze werd passend bevonden voor de aandoening. Het Zorginstituut heeft ook een overleg gehad met de beroepsgroep. Daaruit kwam naar voren dat de hematologische response van de patiënt enorm belangrijk is. Deze is bepalend voor het verdere ziektebeloop en het eventueel switchen van behandeling. Het Zorginstituut kan zich daarom voorstellen dat er gekozen is voor een modelstructuur waarbij deze hematologische response zo op de voorgrond staat.

2.4.2 Validatie van de input data

De registratiehouder heeft de patiëntkarakteristieken van ANDROMEDA[2] vergeleken met data uit de NKR.[3] Hier komen een aantal verschillen uit naar voren:

- De mediane leeftijd van patiënten in de ANDROMEDA populatie lag lager dan in de Nederlandse NKR populatie (ANDROMEDA: 64 jaar; NKR-data: 67 jaar).
- Patiënten in ANDROMEDA hadden gemiddeld genomen een slechtere cardiale status. In de studie heeft 37% van de patiënten een Mayo status IIIa of IIIb, versus 23% in de NKR-patiëntenpopulatie. Een verklaring hiervoor is dat in de ANDROMEDA-studie geen patiënten zijn geïncludeerd voor wie een ASCT als eerstelijnsbehandeling was gepland.

Verder zijn de patiëntenpopulaties vergelijkbaar en is de populatie in ANDROMEDA door de Nederlandse beroepsgroep representatief bevonden voor de Nederlandse populatie AL-amyloïdose patiënten.

Voor het kiezen van de meest geschikte OS extrapolaties heeft de registratiehouder uitvraag gedaan bij de beroepsgroep. Er is gevraagd welke extrapolaties het meest klinisch plausibel zijn. Dit is als uitgangspunt genomen voor het selecteren van de uiteindelijke extrapolaties.

De beroepsgroep heeft ook aangegeven zich te kunnen vinden in enkele aannames die zijn gemaakt zoals rond: mantelzorgkosten, behandelduur, switchen van behandeling en kwaliteit van leven. De notulen van de verschillende overleggen zijn aangeleverd door de registratiehouder.

De registratiehouder geeft verder aan dat gezondheidseconomische experts ook een aantal validaties hebben uitgevoerd: de methoden die zijn gebruikt voor de overlevingsextrapolaties en voor het bepalen van de (dis)utiliteiten van de gezondheidstoestanden en bijwerkingen, en de criteria voor inclusie van de bijwerkingen.

2.4.3 Technische validatie

De interne validatie (kwaliteitscontrole) is uitgevoerd door een externe consultant van de registratiehouder, en hiervan is een technisch rapport aangeleverd.

2.4.4 Output validatie

De uitkomsten van het model zijn door de registratiehouder voorgelegd aan de beroepsgroep. Zij gaven aan dat de gemodelleerde OS op 2 jaar in de CyBorD arm (67%) en in de dara + CyBorD arm (74%) in de base case analyse overeen komt met de verwachte OS van Nederlandse patiënten. Volgens de beroepsgroep bleek uit NKR data namelijk dat de OS op 2 jaar van patiënten die een bortezomib-gebaseerde therapie hebben gekregen 67% bedraagt.

Een andere manier van output validatie betreft het vergelijken van de modeluitkomsten met de resultaten van ANDROMEDA. Uit deze validatie-check blijkt de OS in de ANDROMEDA-studie hoger te liggen dan deze modeluitkomsten: in IA3 werd na een mediane follow-up van 2 jaar namelijk een OS van 76,1% in de CyBorD arm en 82,4% in de dara + CyBorD arm gerapporteerd. Het model rapporteert op 2 jaar een overleving van 67% in de CyBorD arm en 74% in de dara + CyBorD arm. Inmiddels zijn de resultaten van de finale analyse van ANDROMEDA bekend, met een mediane follow-up van 5 jaar. De 5-jaars overleving komt daarbij op 64,7% voor de CyBorD arm en 76,1% voor de dara + CyBorD arm. Het model toont een 5-jaars overleving die een stuk lager ligt: 42,8% en 52,8% voor de CyBorD arm en de dara + CyborD arm, respectievelijk.

Het Zorginstituut merkt op dat de OS resultaten van ANDROMEDA ruim 20% afwijken van het hier voorliggende economische model. Dit vindt het Zorginstituut onacceptabel. Het Zorginstituut plaatst daarom vraagtekens bij het gebruik van de *real world* studie voor het schatten van de overleving. De relatie tussen de initiële hematologische response en overleving lijkt mogelijk aan verandering onderhevig door de nieuwe beschikbare therapieën. Nu de finale analyses van de ANDROMEDA studie uitgevoerd zijn, met een mediane follow-up duur van 5 jaar, lijken deze een goede basis te bieden voor het opstellen van een aangepast model. Een bijkomend voordeel daarbij is dat veel patiënten in de controle arm in de ANDROMEDA studie een tweedelijnsbehandeling met daratumumab kregen. De overlevingsdata van deze controle arm sluiten daarmee ook beter aan bij de huidige Nederlandse praktijk waarbij ook veel patiënten daratumumab als tweedelijnsbehandeling krijgen.

In het dossier van de registratiehouder worden scenarioanalyses gepresenteerd waarbij de resultaten van het model meer in lijn zijn gebracht met de resultaten van de ANDROMEDA studie. Hierbij is de gemodelleerde overleving van patiënten gecorrigeerd naar de overlevingspercentages uit ANDROMEDA door middel van het toepassen van een multiplier op de OS hazard rates van dara + CyBorD en CyBorD voor de gehele tijdshorizon, na de initiële decision tree. Er zijn twee analyses uitgevoerd: één waarbij is uitgegaan van IA3 en één waarbij de finale resultaten zijn gebruikt. De gebruikte multipliers zijn daarbij:

- IA3: multiplier van 0,38 en 0,53 op de HR van respectievelijk dara + CyBorD en CyBorD.
- Finale analyse: multiplier van 0,28 en 0,42 op de HR van respectievelijk dara + CyBorD en CyBorD.

Volgens het Zorginstituut is de aanpak van de registratiehouder te simplistisch. Wanneer de overall survival curve wordt bekeken, dan oogt deze niet klinisch plausibel. Omdat de multiplier voor de gehele tijdshorizon wordt toegepast, zorgt dit mogelijk voor onrealistisch positieve resultaten. Het Zorginstituut heeft dan ook weinig vertrouwen in deze scenarioanalyses. De ICER's van deze analyses liggen een stuk lager dan de *base case*, en komen uit rond de €42.000/QALY.

Discussie validatie

Het Zorginstituut concludeert dat de economische analyse onvoldoende aansluit bij zowel de Nederlandse praktijk (waarin daratumumab reeds in de tweede lijn wordt toegediend) als de studieresultaten van ANDROMEDA. De uitgevoerde gevoeligheidsanalyses bieden het Zorginstituut onvoldoende informatie om een inschatting te kunnen maken van de impact van dit probleem.

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout.

De distributie van patiënten binnen de *decision tree* en de transitiekansen zijn niet geïncorporeerd in de deterministische analyse, omdat het hierbij niet mogelijk is om een enkele variabele te variëren zonder dat de afhankelijke variabelen ook worden gevarieerd.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA heeft de registratiehouder 2000 simulaties gerund.

2.5.3 *Scenarioanalyses*

In tabel 20 staan alle uitgevoerde scenario's.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder ook verzocht om een scenarioanalyse uit te voeren waarbij de patiënten in de controle arm geen (latere) behandeling met daratumumab krijgen. Dit betekent dat in de controle arm zowel de kosten als de gezondheidseffecten van daratumumab worden geëxcludeerd. Dit scenario geeft een beeld van de kosteneffectiviteit van toevoeging van daratumumab aan het behandelarsenaal van deze patiënten – zonder dat deze resultaten beïnvloed worden door de kosten en gezondheidseffecten van daratumumab in een latere behandellijn.

Volgens het Zorginstituut is dit een relevante analyse omdat de toepassing van daratumumab in de tweede lijn op dit moment off-label gebeurt. Deze toepassing wordt nu wel vergoed, maar het Zorginstituut heeft dit nooit beoordeeld. Door de kosten van het off-label gebruik van daratumumab in de tweede lijn mee te nemen, wordt de ICER direct verlaagd: het gaat immers om lagere incrementele kosten. Voor de maatschappelijke discussie van dit dossier vindt het Zorginstituut het relevant dat dit onderzocht wordt. De registratiehouder heeft deze analyse uitgevoerd.

Tabel 20. Scenario's

Parameter	Base case	Scenario
1. Tijdshorizon	40 jaar	10, 20 en 30 jaar
2. Behandelduur	Maximale behandelduur	gemiddelde en mediane behandelduur op basis van ANDROMEDA
3. Modelleren van lange termijn OS	Ruwe curve data (EMN23)	Hazard ratios (EMN23)
4. <i>Decision tree</i> exit	Na 3 maanden	Na 6 maanden
5. Leeftijdsafhankelijke utiliteiten	Geëxcludeerd	Geïncludeerd op basis van Ara & Brazier (2010)[18]
6. 1L toedieningskosten	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
7. Comedicatie kosten	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
8. Kosten van bijwerkingen	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
9. Ziekte monitoring kosten	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
10. 2L geneesmiddelkosten	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
11. Kosten Eindstadium Orgaanfalen	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
12. Kosten zorggebruik	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
13. Kosten van levenseinde	Geïncludeerd	Geëxcludeerd
14. Indirecte medische kosten	Geëxcludeerd	Geïncludeerd
15. Perspectief	Maatschappelijk	Gezondheidszorg
16. Utiliteit VGPR	Gemiddelde van CR en PR	Gelijkgesteld aan CR
17. Gezondheidstoestand Eindstadium Orgaanfalen	Geïncludeerd	Geëxcludeerd (transitiekansen naar Eindstadium Orgaanfalen op 0)
18. Kans om met een PR op 3 maanden op 1L Tx te blijven tot 6 maanden	0%	25% (gevalideerd met de beroepsgroep).
19. Daratumumab-gebaseerde behandelingen in 2L na CyBorD	Geïncludeerd	Geïncludeerd op basis van EMN23. Nieuwe verdeling van behandelingen in 2L: VCd 1%, Vd 1%, Rd 65%, DRd 6%, IRd 2%, Md

		5%, ASCT 20% (gevalideerd met de HOVON).
20. OS extrapolatie CR	Exponentieel	Weibull, gamma (klinisch plausibele extrapolaties gevalideerd met de beroepsgroep)
21. OS extrapolatie VGPR	Weibull	Exponentieel, Gompertz, gamma, gegeneraliseerde gamma (klinisch plausibele extrapolaties gevalideerd met de beroepsgroep)
22. OS extrapolatie PR	Gamma	Exponentieel, Gompertz, Weibull (klinisch plausibele extrapolaties gevalideerd met de beroepsgroep)
23. OS extrapolatie NR	Gamma	Exponentieel (klinisch plausibele extrapolatie gevalideerd met de beroepsgroep)
24. Leeftijd bij start in model	67,0 jaar (Nederlandse populatie)	63,1 jaar (ANDROMEDA studiepopulatie)
25. OS correctie	Geen OS correctie	a. OS correctie naar ANDROMEDA IA3 OS resultaten b. OS correctie naar ANDROMEDA finale analyse OS resultaten
26. Derdelijnsbehandelingen	Geen derdelijnsbehandelingen geïnccludeerd	a. 50% krijgt een derdelijnsbehandeling in beide behandelarmen, zoals aangegeven door ZIN. b. 50% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 0% na VCd. c. 50% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 25% na VCd. d. 15% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 16,7% na VCd. Deze percentages zijn in lijn met ANDROMEDA IA1.
27. Extra sterfgevallen tijdens cyclus 4-6 en 7+	Toegewezen aan de gezondheidstoestand met de meeste patiënten	Toegewezen aan de gezondheidstoestand met de hoogste mortaliteitskans (waar mogelijk)
28. Disutiliteit eindstadium orgaanfalen	0,255 gebaseerd op Emin et al. (2016), chronisch hartfalen	0,046 op basis van ANDROMEDA IA1, gelijk gesteld aan 2L Tx disutiliteit
29. Behandelduur tweedelijnsbehandeling	Op basis van literatuur, gevalideerd met de HOVON	Realistische inschatting van de klinische praktijk door de HOVON
30. Kosten tweedelijnsbehandeling	Volledige kosten als one-off meegenomen voor de duur van de behandeling	Reductie van de kosten om te reflecteren dat niet alle patiënten de volledige behandelduur zullen voltooien. a. 10% b. 20% c. 30%

Afkortingen: CR, complete respons; NR, geen respons; PR, partiële respons; xL, x^e lijns behandeling.

2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt. De registratiehouder heeft een VOI analyse uitgevoerd.

Discussie gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich over het algemeen vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses. Wel is het Zorginstituut van mening dat het scenario, waarbij de modelresultaten meer in lijn worden gebracht met de ANDROMEDA studie, niet bruikbaar is. De gekozen aanpak lijkt te simplistisch en daardoor klinisch niet plausibel.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (tabel 21) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening. Het Zorginstituut merkt op dat de ziektelast wel nét in de hoogste categorie valt en dat een minimale aanpassing in het model tot een lagere ziektelast en dus een lagere referentiewaarde zou kunnen leiden.

Tabel 21: Berekening van de ziektelast van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloidose

Resterende QALYs met standaard behandeling	4,32
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	15,13
Absoluut QALY verlies (fair innings)	10,81
Proportional shortfall	0,71

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (zie tabel 22).

Tabel 22: Incrementele effecten van behandeling met daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason versus bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (met en zonder discontering)

	Dara + CyBorD	CyBorD	Incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	7,12	5,48	1,64
QALYs	5,32	3,98	1,34
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	7,89	5,95	1,94
QALYs	5,89	4,32	1,57

In tabel 23 staan de QALY resultaten nogmaals, maar dan uitgesplitst naar gezondheidstoestand.

Tabel 23. Totale QALY's per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand	Dara + CyBorD	CyBorD	Incrementeel
Discontering 1,5%			
1L Tx	0,29	0,27	0,05
Off Tx/FDT	3,06	1,52	1,54
2L Tx	1,71	2,02	-0,17
Eindstadium Orgaanfalen	0,09	0,17	-0,08

Afkortingen: 1L, eerste lijn; 2L, tweede lijn; FDT, vaste daratumumab behandeling; Tx, behandeling.

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason resulteert in €93.181 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 24 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Het belangrijkste onderdeel van het verschil in kosten betreft de geneesmiddelenkosten van daratumumab.

Tabel 24: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason versus bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason, discontering 4%

Kostencategorieën	Dara + CyBorD	CyBorD	Incrementeel
Kosten binnen gezondheidszorg	€ 188.489	€ 93.166	€ 95.323
• 1L Geneesmiddelenkosten	€ 126.843	€ 7.595	€ 119.249
• 1L toedieningskosten	€ 4.260	€ 1.256	€ 3.004
• Co-medicatiekosten	€ 560	€ 468	€ 92
• Kosten zorggebruik	€ 13.681	€ 10.918	€ 2.763
• Kosten bijwerkingen	€ 963	€ 719	€ 245
• 1L monitoringskosten	€ 2.562	€ 1.533	€ 1.029
• Kosten vervolgbehandelingen	€ 33.049	€ 62.012	-€ 28.963
• Kosten orgaanfalen	€ 2.709	€ 4.924	-€ 2.215
• Kosten levenseinde	€ 3.863	€ 3.741	€ 122
Patiënt- en familiekosten	€ 26.418	€ 28.560	-€ 2.142
Totale kosten (verdisconteerd)	€ 214.907	€ 121.725	€ 93.181

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €56.798 per gewonnen levensjaar en €69.747 per gewonnen QALY ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (zie tabel 25).

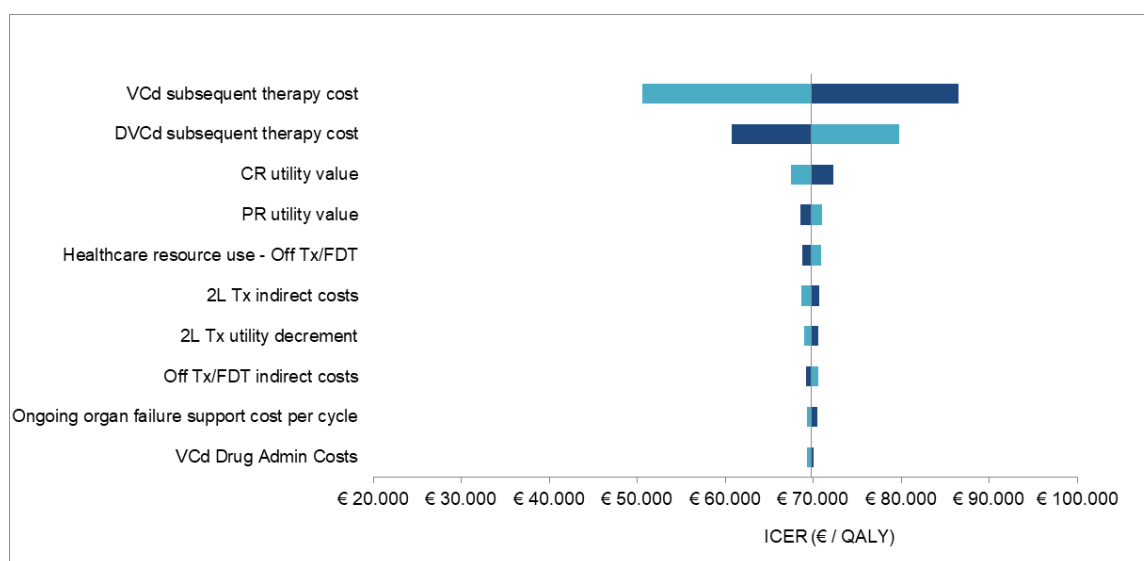
Tabel 25: Incrementele kosteneffectiviteit van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason versus bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€56.798 /gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€69.747 /gewonnen QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 7 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het valt op dat de kosten van de vervolgbehandeling veel invloed hebben.



Afkortingen: 2L Tx, tweedelijnsbehandeling; C, cyclofosfamide; CR, complete respons; D, daratumumab; d, dexamethason; FDT, vaste daratumumab behandeling; NR, geen respons; Off Tx/FDT, geen behandeling of vaste daratumumab behandeling; V, bortezomib (Velcade).

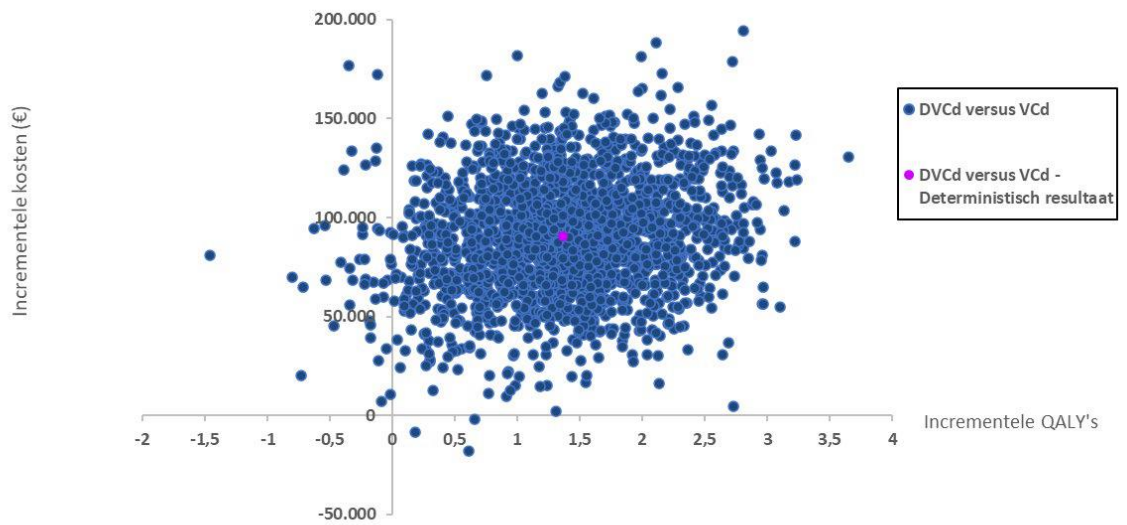
Figuur 7. Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

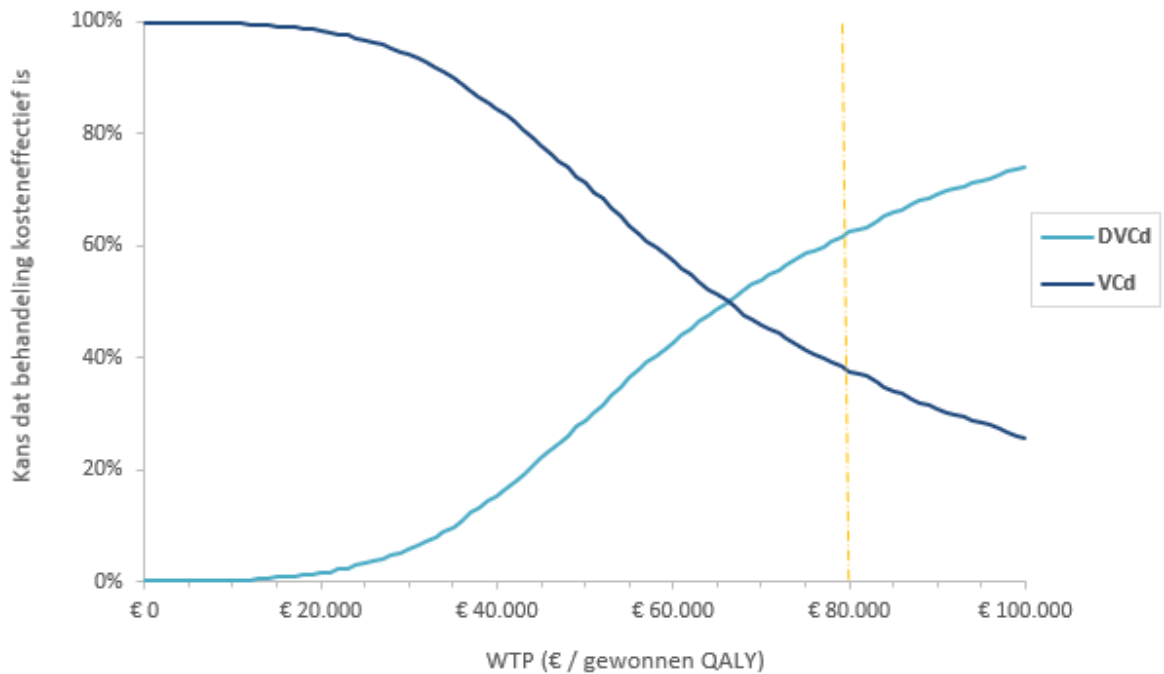
De ICER op basis van 2.000 simulaties komt uit op €66.257 per gewonnen QALY (verdisconteerd).

Figuur 8 en 9 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason kosteneffectief is

ongeveer 62,5%. Het valt op dat de puntenwolk vrij groot is en dat er ook aardig wat punten links van de y-as liggen; er zijn dus ook iteraties die zorgen voor negatieve QALY winst.



Figuur 8: Incrementele kosten en effecten van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason ten opzichte van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason: PSA met 2.000 simulaties.



Figuur 9: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason vs. bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (gebaseerd op PSA met 2.000 simulaties).

3.5.3 Scenarioanalyses

In Tabel 26 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Hieronder volgen enkele scenario's met een grote impact op de ICER:

- Het scenario waarin patiënten de *decision tree* verlaten na 6 maanden (i.p.v. 3 maanden) leidt tot een ICER van €50.049.
- De scenario's waarbij de modelresultaten meer in lijn worden gebracht met de 5-jaars overleving in de ANDROMEDA studie zorgen voor een verlaging van de ICER tot €42.091. Het scenario waarbij de tweedelijnsbehandeling na CyBorD gebaseerd wordt op de EMN23 studie zorgt voor een verhoging van de ICER naar €102.716. Dit scenario toont aan dat de tweedelijnsbehandelkosten van daratumumab grote impact hebben op de ICER, en dat het includeren van de hoge kosten van deze off-label toepassing de kosteneffectiviteit dus gunstiger maakt.
- De scenario's waarbij derdelijnsbehandelingen worden geïncludeerd tonen variatie in de ICER van €61.072 tot €86.345.
- Het scenario waarbij de duur van de tweedelijnsbehandelingen wordt aangepast naar aanleiding van de meest recente consultatie bij de beroepsgroep zorgt voor een ICER van €60.256.
- Scenario waarbij drie punten tegelijkertijd zijn aangepast:
 - Andere aanpak omtrent tweedelijnsbehandeling die aansluit bij de *real world* studie die in het model is gebruikt;
 - Andere aanpak omtrent de sterfteverdeling over de verschillende gezondheidstoestanden;
 - Aangepaste duur van de tweedelijnsbehandelingen, op advies van de beroepsgroep.
 De ICER komt dan op €86.648.

Tabel 26. Resultaten van de scenarioanalyses

Parameter	Incrementeel			ICER	
	LY's	QALY's	Kosten	€/QALY	€/LY
Base case	1,64	1,34	€ 93.180	€ 69.747	€ 56.798
1a. Tijdshorizon – 10 jaar	0,79	0,68	€ 88.309	€ 129.849	€ 112.413
1b. Tijdshorizon – 20 jaar	1,43	1,18	€ 92.005	€ 78.128	€ 64.274
1c. Tijdshorizon – 30 jaar	1,63	1,33	€ 93.143	€ 69.981	€ 57.004
2a. Behandelduur – Gemiddelde ANDROMEDA	1,64	1,33	€ 78.349	€ 58.723	€ 47.758
2b. Behandelduur – Mediaan ANDROMEDA	1,64	1,34	€ 91.007	€ 68.121	€ 55.474
3. Modelleren van lange termijn OS van CR-VGPR-PR op basis van hazard ratio's	1,40	1,15	€ 89.061	€ 77.695	€ 63.810
4. Decision tree exit – Na 6 maanden	2,82	2,19	€ 109.750	€ 50.049	€ 38.916
5. Leeftijdsafhankelijke utiliteiten – op basis van Ara & Brazier	1,64	1,69	€ 93.180	€ 55.043	€ 56.798
6. 1L toedieningskosten – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 90.176	€ 67.499	€ 54.967
7. Co-medicatie kosten – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 93.090	€ 69.680	€ 56.743
8. Kosten van bijwerkingen – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 92.935	€ 69.564	€ 56.649

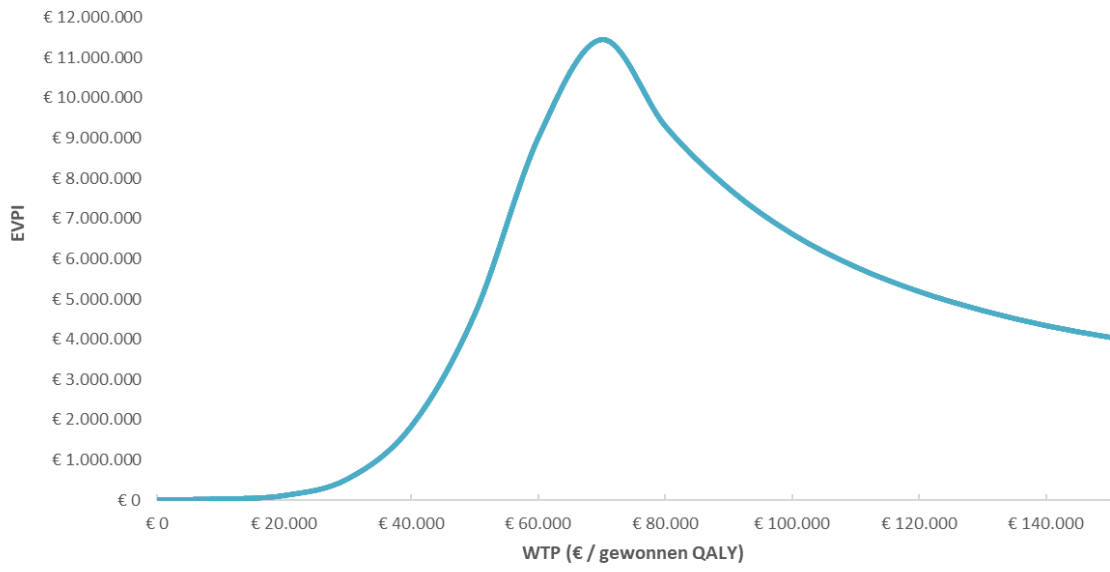
9. Ziekte monitoring kosten – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 92.151	€ 68.977	€ 56.171
10. 2L geneesmiddelkosten – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 122.143	€ 91.427	€ 74.453
11. Kosten Eindstadium Orgaanfalen – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 95.364	€ 71.382	€ 58.129
12. Kosten zorggebruik – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 90.417	€ 67.679	€ 55.114
13. Kosten van levenseinde – Geëxcludeerd	1,64	1,34	€ 93.057	€ 69.656	€ 56.723
14. Indirecte medische kosten – Geïnccludeerd	1,64	1,34	€ 93.180	€ 69.747	€ 56.798
15. Perspectief – Gezondheidszorg	1,64	1,34	€ 95.322	€ 71.350	€ 58.104
16. Utiliteit VGPR gelijkgesteld aan CR	1,64	1,34	€ 93.180	€ 69.781	€ 56.798
17. Exclusie Eindstadium Orgaanfalen uit het model – transitiekansen en mortaliteitskansen eindstadium orgaanfalen op 0	1,64	1,31	€ 94.919	€ 72.731	€ 57.858
18. Kans om met een PR op 3 maanden op 1L Tx te blijven tot 6 maanden	1,64	1,34	€ 93.715	€ 70.154	€ 57.124
19. 2L geneesmiddelkosten - Daratumumab-gebaseerde behandelingen in 2L na Vcd op 6% in lijn met EMN23	1,64	1,34	€ 137.225	€ 102.716	€ 83.646
20a. OS extrapolatie CR - Weibull	1,59	1,30	€ 93.105	€ 71.666	€ 58.522
20b. OS extrapolatie CR – gamma	1,59	1,30	€ 93.178	€ 71.646	€ 58.500
21a. OS extrapolatie VGPR – exponentieel	1,63	1,33	€ 92.273	€ 69.604	€ 56.744
21b. OS extrapolatie VGPR – Gompertz	1,65	1,34	€ 92.967	€ 69.179	€ 56.294
21c. OS extrapolatie VGPR – gamma	1,64	1,33	€ 93.175	€ 69.908	€ 56.947
21d. OS extrapolatie VGPR – gegeneraliseerde gamma	1,64	1,34	€ 93.177	€ 69.724	€ 56.777
22a. OS extrapolatie PR – exponentieel	1,62	1,33	€ 92.967	€ 70.024	€ 57.269
22b. OS extrapolatie PR - Gompertz	1,65	1,34	€ 93.450	€ 69.516	€ 56.475
22c. OS extrapolatie PR – Weibull	1,65	1,34	€ 93.267	€ 69.687	€ 56.696
23. OS extrapolatie NR - exponentieel	1,70	1,38	€ 92.040	€ 66.711	€ 54.046
24. Startleeftijd patiënten in het model op basis van ANDROMEDA	1,74	1,41	€ 91.867	€ 65.324	€ 52.940
25a. OS correctie naar ANDROMEDA IA3	2,98	2,38	€ 100.228	€ 42.091	€ 33.583
25b. OS correctie naar ANDROMEDA finale analyse	2,78	2,26	€ 96.630	€ 42.704	€ 34.735

26a. Derdelijnsbehandelingen - 50% krijgt een derdelijnsbehandeling in beide behandelarmen	1,64	1,34	€ 81.590	€ 61.072	€ 49.734
26b. Derdelijnsbehandelingen - 50% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 0% na VCd	1,64	1,34	€ 115.354	€ 86.345	€ 70.314
26c. Derdelijnsbehandelingen - 50% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 25% na VCd	1,64	1,34	€ 98.472	€ 73.708	€ 60.024
26d. Derdelijnsbehandelingen - 15% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 16,7% na VCd (conform ANDROMEDA IA1)	1,64	1,34	€ 88.555	€ 66.285	€ 53.979
27. Extra sterfgevallen worden Toegewezen aan de gezondheidstoestand met de hoogste mortaliteitskans (waar mogelijk)	1,64	1,30	€ 95.607	€ 73.448	€ 58.278
28. Disutiliteit eindstadium orgaanfalen - gelijkgesteld aan 2L Tx disutiliteit	1,64	1,30	€ 93.180	€ 71.503	€ 56.798
29. Behandelduur tweedelijnsbehandeling – op basis van realistische praktijkinschatting HOVON	1,64	1,34	€ 80.500	€ 60.256	€ 49.069
30a. Kosten tweedelijnsbehandeling – reductie met 10%	1,64	1,34	€ 96.076	€ 71.915	€ 58.563
30b. Kosten tweedelijnsbehandeling – reductie met 20%	1,64	1,34	€ 98.972	€ 74.083	€ 60.329
30c. Kosten tweedelijnsbehandeling – reductie met 30%	1,64	1,34	€ 101.869	€ 76.251	€ 62.094

Afkortingen: 1L, eerste lijn; CR, complete respons; HR, hazard ratio; OS, algehele overleving; Tx, behandeling; VGPR, zeer goede partiële respons.

3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is is 62,5% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason bedraagt de populatie EVPI €9.297.705. (Figuur 10). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in het model.



Figuur 10: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve

4 Discussie en Conclusies

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Het model bevat geen derdelijnsbehandeling terwijl die naar verwachting wel gegeven zal worden. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij niet goed kunnen inschatten welk deel van de patiënten een derdelijnsbehandeling zou krijgen, en welke behandeling dat dan zou zijn. Dit maakt het lastig om deze behandeling goed in het model te verwerken. In enkele scenarioanalyses is inzichtelijk gemaakt wat het includeren van een derdelijnsbehandeling met de resultaten zou kunnen doen. Sommige scenario's laten een stijging van de ICER zien, anderen een daling – met een bandbreedte van ongeveer €61.000 tot €86.000.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- In de huidige Nederlandse praktijk wordt daratumumab reeds off-label voorgeschreven in de tweede lijn. Het model dient daarom zowel de behandelkosten hiervan mee te nemen, als ook de gezondheidseffecten daarvan. Op dit moment is deze verdeling scheef: de behandelkosten worden wel volledig verrekend, maar de gezondheidseffecten worden bijna niet meegenomen. Om de gezondheidseffecten te modelleren wordt namelijk gebruik gemaakt van *real world evidence* om de overleving van patiënten te schatten op basis van hun hematologische response. Deze *real world evidence* is geen goede weergave van de actuele Nederlandse praktijk waardoor de huidige standaardbehandeling met daratumumab in de tweede lijn niet goed wordt meegenomen in het huidige model. Mogelijk wordt hierdoor de overleving te laag ingeschat in de vergelijkende behandelarm, met een té gunstige ICER tot gevolg. De registratiehouder heeft aangegeven dat het niet mogelijk is om een inschatting te maken van de klinische effecten van daratumumab in de tweede lijn. Wel zijn er verschillende scenarioanalyses aangeleverd om deze onzekerheid te onderzoeken. Zo is er bijvoorbeeld een scenario uitgevoerd waarbij het model – voor wat betreft de tweedelijnsbehandeling – meer in lijn wordt gebracht met de data uit de *real world evidence* studie. Dit betekent dat er in zowel de interventie-arm als de vergelijkende behandelarm slechts gerekend wordt met 6% van de patiënten die een behandeling krijgen met daratumumab in de tweede lijn.
- De resultaten van het economische model wijken af van de resultaten in de klinische studie waarin daratumumab is onderzocht: de resultaten in de ANDROMEDA studie zijn gunstiger. De meest recente data van deze studie tonen een 5-jaarsoverleving die wel 20% hoger ligt dan geschat in het huidige model – dit geldt voor beide behandelarmen. Het Zorginstituut plaatst daarom vraagtekens bij het gebruik van de *real world evidence* om de overleving in het model te schatten. De registratiehouder heeft enkele scenarioanalyses aangeleverd waarbij de resultaten uit het model meer in lijn worden gebracht met de resultaten uit de ANDROMEDA studie. Volgens het Zorginstituut is de methode die hiervoor gebruikt wordt te simplistisch. Er lijkt hierdoor bias te ontstaan welke met name zichtbaar is in de vorm van de overlevingscurve: deze lijkt niet klinisch plausibel. Het Zorginstituut concludeert dat de registratiehouder de onzekerheid rond dit punt niet goed heeft onderzocht. Het Zorginstituut kan daarom niet inschatten wat het effect van deze tekortkoming is op de uitkomsten van de analyse en of de ICER hierdoor te laag of te hoog wordt ingeschat.
- Het model maakt gebruik van een gezondheidstoestand, eindstadium orgaanfalen, waar amper gegevens over beschikbaar zijn: in de pivotal studie vond dit nauwelijks plaats.

De registratiehouder maakt hieromtrent enkele aannames die voor onzekerheid zorgen. In een scenarioanalyse is onderzocht wat dit doet met de ICER wanneer deze gezondheidstoestand wordt geëxcludeerd – de impact hiervan lijkt niet erg groot.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse niet gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bovengenoemde discussiepunten zijn een te grote tekortkoming van de analyse. Met name het verschil in geschatte overleving tussen de ANDROMEDA studie en het model van de registratiehouder weegt hierbij zwaar mee. De impact van dit verschil is volgens het Zorginstituut onvoldoende onderzocht in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses. Het is daarom ook niet vast te stellen of dit overlevingsverschil zal leiden tot een lagere of hogere ICER.

Het Zorginstituut is van mening dat er een nieuw model opgesteld dient te worden waarbij de overleving primair wordt gebaseerd op de resultaten van de ANDROMEDA studie. Inmiddels is de finale analyse van de ANDROMEDA studie uitgevoerd en biedt deze data een goede basis voor het opstellen van een nieuw model.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 december 2024.

5 Referenties

1. EMA. *Darzalex: EPAR - Product Information*. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_nl.pdf.
2. Kastritis, E., et al., *Subcutaneous daratumumab + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCd) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Updated results from the phase 3 ANDROMEDA study*. 2021, ASCO.
3. Brink M, M.M., *A national population-based register for systemic AL amyloidosis in the Netherlands*. . 2020, European Hematology Association Conference 2020.
4. Palladini, G., et al., *The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018*. *Blood Cancer Journal*, 2023. **13**(1): p. 19.
5. Janssen Research and Development, *Unpublished Technical Report for Exploratory Analyses of PRO Outcome Measures in Study AMY3001 (Data on File)*. 2020.
6. M. Versteegh, M., et al., *Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D*. *Value in Health*, 2016. **19**(4): p. 343-352.
7. Wyld, M., et al., *A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments*. *PLoS Med*, 2012. **9**(9): p. e1001307.
8. Nafees, B., et al., *Health state utilities for non small cell lung cancer*. *Health Qual Life Outcomes*, 2008. **6**: p. 84.
9. Beusterien, K.M., et al., *Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study*. *Health Qual Life Outcomes*, 2010. **8**: p. 50.
10. Stein, E.M., et al., *Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States*. *Health Qual Life Outcomes*, 2018. **16**(1): p. 193.
11. Brown, R.E., J. Hutton, and A. Burrell, *Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK*. *Pharmacoeconomics*, 2001. **19**(11): p. 1091-102.
12. Sullivan, P.W., et al., *Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom*. *Med Decis Making*, 2011. **31**(6): p. 800-4.
13. Franken, M.G., et al., *Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands*. *Anti-cancer drugs*, 2018. **29**(8): p. 791-801.
14. Hakkaart-van Roijen, L., et al., *Kostenhandleiding*. *Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie*, 2015: p. 12-64.
15. Bekelman, J.E., et al., *Comparison of site of death, health care utilization, and hospital expenditures for patients dying with cancer in 7 developed countries*. *Jama*, 2016. **315**(3): p. 272-283.
16. Rifkin, R.M., et al., *Treatment satisfaction and burden of illness in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *PharmacoEconomics-Open*, 2020. **4**: p. 473-483.
17. Hsu, T., et al., *Factors associated with high burden in caregivers of older adults with cancer*. *Cancer*, 2014. **120**(18): p. 2927-2935.
18. Ara, R. and J.E. Brazier, *Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice*. *Value in Health*, 2010. **13**(5): p. 509-518.
19. Kastritis, E., et al., *Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(1): p. 46-58.
20. Kastritis, E., V. Santhorawala, and G. Merlini, *Subcutaneous daratumumab + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCd) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Updated results from the phase 3 ANDROMEDA study*. *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2021. **39**(15 SUPPL).
21. Comenzo, R., et al., *Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-*

Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study, in 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2021, American Society of Hematology.

Bijlage 1: Klinische studies

1 ^e auteur jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence)	Patiënten		Interventie en controle	Follow-up duur	Belangrijkste uitkomstmaten
		Aantal	Kenmerken			
NCT03201965 IA1: Kastritis 2021.[19] IA2: Kastritis 2021.[20] IA3: Comenzo 2021.[21]	Fase 3, gerandomiseerd, open-label, direct vergelijkend	Totaal: N=388 Dara-CyBorD: n=195 CyBorD: n=193	Volwassen patiënten met bevestigd nieuw gediagnosticeerd AL-amyloïdose	<ul style="list-style-type: none"> Interventie: daratumumab 1.800 mg SC in combinatie met cyclofosfamide 300 mg/m² (max. wekelijkse dosering van 500 mg), bortezomib 1,3 mg/m² en dexamethason (40 mg per week) Controle: cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason <p>De combinatie van CyBorD wordt gegeven voor een behandelduur van maximaal 6 cycli van 28 dagen. In de daratumumab arm wordt daratumumab daarna gecontinueerd tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen (met een maximale behandelduur van 24 cycli van 28 dagen, gerekend vanaf de start van behandeling)</p>	Mediane follow-upduur: <ul style="list-style-type: none"> IA1: 11,4 maanden (publicatie) IA2: 20,3 maanden (congres) IA3: 25,8 maanden (congres) 	<ul style="list-style-type: none"> Primair: algeheel complete hematologische responspercentage Secundair: MOD-PFS, MOD-EFS, orgaan responspercentage (t=6M), OS, complete hematologische responspercentage (t=6M), vermoeidheidsscore, tijd tot vervolgbehandeling, hematologische VGPR of betere responspercentage, tijd tot CR, tijd tot VGPR of beter, duur van CR, duur van VGPR, tijd tot cardiale, renale en hepatische respons, tijd tot cardiale, renale, en hepatische progressie

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case	Ondergrens	Bovengrens
Percentage mannelijke patiënten	58,0%	46,5%	69,1%
Dara + CyBorD RDI (daratumumab)	96,9%	72,4%	100,0%
Dara + CyBorD RDI (cyclofosfamide)	84,7%	54,7%	99,2%
Dara + CyBorD RDI (bortezomib)	92,9%	54,9%	100,0%
Dara + CyBorD RDI (dexamethason)	94,4%	62,7%	100,0%
CyBorD RDI (cyclofosfamide)	85,4%	55,1%	99,4%
CyBorD RDI (bortezomib)	95,1%	73,1%	100,0%
CyBorD RDI (dexamethason)	96,0%	73,6%	100,0%
Toedieningskosten Dara + CyBorD (cycli 1-2)	€ 796,02	€ 350,02	€ 772,58
Toedieningskosten Dara + CyBorD (cycli 3-6)	€ 534,31	€ 263,22	€ 580,98
Toedieningskosten Dara + CyBorD (cycli 7+)	€ 67,07	€ 43,40	€ 95,80
Toedieningskosten CyBorD	€ 272,60	€ 191,84	€ 423,43
Kosten van comedatie voor Dara + CyBorD	€ 14,40	€ 9,32	€ 20,57
Kosten van comedatie voor CyBorD	€ 13,05	€ 8,44	€ 18,64
Zorggebruik – 1L Tx	€ 242,90	€ 157,19	€ 346,96
Zorggebruik – Off Tx/FDT	€ 163,87	€ 106,05	€ 234,07
Zorggebruik – 2L Tx	€ 168,94	€ 109,33	€ 241,32
Zorggebruik – Eindstadium Orgaanfalen	€ 160,83	€ 104,08	€ 229,73
Dara + CyBorD AE management kosten	€ 963,08	€ 706,85	€ 1.560,18
CyBorD AE management kosten	€ 718,53	€ 501,40	€ 1.106,71
Dara + CyBorD AE disutiliteit	0,0032	0,0021	0,0046
CyBorD AE disutiliteit	0,0021	0,0014	0,0030
1L Tx kosten voor ziekte monitoring	€ 108,63	€ 70,30	€ 155,17

1L FDT kosten voor ziektemonitoring	€ 55,49	€ 35,91	€ 79,27
Off Tx kosten voor ziektemonitoring	€ 39,29	€ 25,43	€ 56,12
Dara + CyBorD kosten van vervolgbehandelingen	€ 65.582,04	€ 41.775,37	€ 92.207,91
CyBorD kosten van vervolgbehandelingen	€ 90.544,54	€ 57.991,27	€ 128.000,16
Ondersteuning bij voortdurend orgaanfalen – prijs per cyclus	€ 1.265,03	€ 725,57	€ 1.601,50
Orgaantransplantatie/chirurgische ingreep – prijs	€ 259,74	€ 161,40	€ 356,24
Percentage patiënten dat hemodialyse nodig heeft	12,0%	7,7%	17,1%
1L Tx indirecte kosten	€ 112,26	€ 72,65	€ 160,35
Off Tx/FDT indirecte kosten	€ 107,58	€ 69,62	€ 153,67
2L Tx indirecte kosten	€ 718,27	€ 464,83	€ 1.025,99
Eindstadium Orgaanfalen indirecte kosten	€ 719,21	€ 465,44	€ 1.027,32
Lang verzuim – tijdens diagnose	40,3%	25,1%	56,5%
Lange termijn productiviteitskosten	€ 18.271,55	€ 11.824,38	€ 26.099,15
Kosten gerelateerd aan levenseinde	€ 4.666,29	€ 3.019,78	€ 6.665,35
CR utiliteitswaarde	0,774	0,758	0,789
VGPR utiliteitswaarde	0,769	0,751	0,785
PR utiliteitswaarde	0,763	0,744	0,782
NR utiliteitswaarde	0,729	0,692	0,764
2L Tx disutiliteit	0,046	-0,014	0,106
Eindstadium Orgaanfalen disutiliteit	0,255	0,207	0,303
Hemodialyse disutiliteit	0,100	0,080	0,120

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Default Value	SE/SD	Distribution
CR OS Curve			Cholesky Decompositie Matrix
VGPR OS Curve			Cholesky Decompositie Matrix
PR OS Curve			Cholesky Decompositie Matrix
NR OS Curve			Cholesky Decompositie Matrix
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00		Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar Off Tx/FDT	1,00		
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 1L Tx	0,00		
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): Off Tx/FDT naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00		Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): Off Tx/FDT naar 2L Tx	0,00		
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): Blijf in Off Tx/FDT	1,00		
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00		Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 2L Tx	1,00		
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00		Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar Off Tx/FDT	1,00		
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 1L Tx	0,00		
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): Off Tx/FDT naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00		Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): Off Tx/FDT naar 2L Tx	0,02		
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op Off Tx/FDT	0,98		

Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 7+): Blijf in 2L Tx	1,00	
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar 2L Tx	0,99	
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 1L Tx	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 7+): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 2L Tx	0,99	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 7+): 1L Tx naar 2L Tx	0,99	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 1L Tx	0,00	
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 7+): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 7+): Blijf op 2L Tx	0,99	
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar Off Tx/FDT	0,00	
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 1L Tx	1,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): Off Tx/FDT naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): Off Tx/FDT naar 2L Tx	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in Off Tx/FDT	1,00	
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD CR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 2L Tx	1,00	
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat

Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar Off Tx/FDT	0,00	transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 1L Tx	1,00	
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): Off Tx/FDT naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): Off Tx/FDT naar 2L Tx	0,02	
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in Off Tx/FDT	0,98	
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD VGPR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 2L Tx	1,00	
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar 2L Tx	0,99	
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 1L Tx	0,00	
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 4-6): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD PR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 2L Tx	0,99	
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 4-6): 1L Tx naar 2L Tx	0,99	
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 1L Tx	0,00	
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 4-6): 2L Tx naar Eindstadium Orgaanfalen	0,01	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat transitiekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD/CyBorD NR transitiekans (cyclus 4-6): Blijf in 2L Tx	0,99	
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (cycli 4-6): 1L Tx	0,78	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftekansen voor PSA opsommen tot 100%
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (cycli 4-6): Off 1L Tx/FDT	0,09	
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (cycli 4-6): 2L Tx	0,07	
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (cycli 4-6): Eindstadium Orgaanfalen	0,07	
Sterfteverdeling, Markov (cycli 7+): 1L Tx	0,00	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de
Sterfteverdeling, Markov (cycli 7+): Off 1L Tx/FDT	0,25	

Sterfteverdeling, Markov (cycli 7+): 2L Tx	0,13	sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
Sterfteverdeling, Markov (cycli 7+): Eindstadium Orgaanfalen	0,63	
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (Toewijzen kosten levenseinde): CR	0,10	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (Toewijzen kosten levenseinde): VGPR	0,28	
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (Toewijzen kosten levenseinde): PR	0,26	
Sterfteverdeling, <i>decision tree</i> (Toewijzen kosten levenseinde): NR	0,36	
Dara + CyBorD percentage patiënten met CR (cyclus 1)	0,08	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD percentage patiënten met VGPR (cyclus 1)	0,47	
Dara + CyBorD percentage patiënten met PR (cyclus 1)	0,25	
Dara + CyBorD percentage patiënten met NR (cyclus 1)	0,16	
Dara + CyBorD percentage patiënten overleden (cyclus 1)	0,05	
Dara + CyBorD percentage patiënten met CR (cyclus 2)	0,27	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD percentage patiënten met VGPR (cyclus 2)	0,35	
Dara + CyBorD percentage patiënten met PR (cyclus 2)	0,19	
Dara + CyBorD percentage patiënten met NR (cyclus 2)	0,12	
Dara + CyBorD percentage patiënten overleden (cyclus 2)	0,07	
Dara + CyBorD percentage patiënten met CR (cyclus 3)	0,42	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
Dara + CyBorD percentage patiënten met VGPR (cyclus 3)	0,29	
Dara + CyBorD percentage patiënten met PR (cyclus 3)	0,13	
Dara + CyBorD percentage patiënten met NR (cyclus 3)	0,06	
Dara + CyBorD percentage patiënten overleden (cyclus 3)	0,11	
CyBorD percentage patiënten met CR (cyclus 1)	0,04	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
CyBorD percentage patiënten met VGPR (cyclus 1)	0,26	
CyBorD percentage patiënten met PR (cyclus 1)	0,25	
CyBorD percentage patiënten met NR (cyclus 1)	0,43	
CyBorD percentage patiënten overleden (cyclus 1)	0,03	
CyBorD percentage patiënten met CR (cyclus 2)	0,08	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftetekansen voor PSA opsommen tot 100%
CyBorD percentage patiënten met VGPR (cyclus 2)	0,25	
CyBorD percentage patiënten met PR (cyclus 2)	0,27	
CyBorD percentage patiënten met NR (cyclus 2)	0,32	

CyBorD percentage patiënten overleden (cyclus 2)	0,07	
CyBorD percentage patiënten met CR (cyclus 3)	0,12	Dirichlet distributie gebruikt om te verzekeren dat de sterftekansen voor PSA opsommen tot 100%
CyBorD percentage patiënten met VGPR (cyclus 3)	0,31	
CyBorD percentage patiënten met PR (cyclus 3)	0,23	
CyBorD percentage patiënten met NR (cyclus 3)	0,24	
CyBorD percentage patiënten overleden (cyclus 3)	0,09	