

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland over daratumumab (Darzalex®) i.c.m. cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason bij nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose (herbeoordeling)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van Zorginstituut Nederland over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze maximale referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar (QALY) willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 3 juli 2026 gesproken over de vraag of daratumumab (Darzalex®) i.c.m. cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (verder: daratumumab) bij nieuw gediagnosticeerde, systemische AL-amyloïdose opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak¹

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Stichting Amyloïdose Nederland (SAN), de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) en de HOVON Myeloom Werkgroep en de fabrikant Johnson & Johnson ingesproken. Hieronder volgt een samenvatting van wat de insprekers hebben ingebracht en wat de belangrijkste vragen aan hen waren van de commissie. Het volledige verslag van de vragen en de antwoorden is opgenomen in het verslag van de vergadering.

Patiëntenorganisatie SAN

De inspreker licht toe dat AL-amyloïdose een geniepige ziekte is waarbij het vaak jaren duurt voordat er een diagnose wordt gesteld. Een groot deel van de patiënten is niet fit genoeg voor autologe stamceltransplantatie, een effectieve maar zware behandeling. Chemotherapie is dan de enige optie. Ook dit is een zware behandeling, met een beperkte effectiviteit. De behandeling van AL-amyloïdose is zeer ingrijpend voor de patiënt en diens omgeving. Daratumumab is levensreddend. De 5-jaarsoverleving met daratumumab stijgt van 65% tot 76%. Patiënten behandeld met daratumumab kunnen weer werken en deelnemen aan de maatschappij, zeker als behandeling in een vroeg stadium wordt gestart en de orgaanschade beperkt blijft. In veel landen is daratumumab al beschikbaar. Het proces in Nederland duurt lang en hierdoor gaan mensen onnodig dood.

Naar aanleiding van een vraag van de commissie geeft de inspreker aan dat hij het ook belangrijk vindt dat alle effecten en de kosten gewogen worden. De behandeling met daratumumab voegt weliswaar kosten toe aan de totale kuur, maar daar staat tegenover dat autologe stamceltransplantatie of langdurige chemotherapiebehandelingen en ook verlies van arbeidsvermogen gepaard gaan met hoge kosten. Met dit geneesmiddel kan een patiënt en diens familie weer bijdragen aan de maatschappij.

¹ De volledige inspreekteksten zijn bijgevoegd bij het verslag van de vergadering.

Beroepsgroep NVvH en de HOVON Myeloom Werkgroep

De inspreker licht toe dat AL-amyloïdose net als multipel myeloom behoort tot de plasmacelkankers, maar complexer is en een zwaardere ziektelast kent door de schade aan organen. De diagnose is moeilijk te stellen door het heterogene ziektebeeld. In vergelijking met de beschikbare zware behandelingen met autologe stamceltransplantatie of chemotherapie is een veilige en effectieve behandeling die snel een effect laat zien zeer gewenst. Dit omdat 35% van de patiënten in de eerste zes maanden na diagnose komt te overlijden. Daratumumab is zo'n behandeling. Het modelleren van de effecten van de behandelingen voor deze zeer zeldzame behandeling is een moeizaam traject. Mede omdat registratie van data in de basis Nederlandse Kankerregistratie (NKR) na één jaar stopt. De beoordeling heeft daardoor lang geduurd. Het is van belang dat daratumumab snel beschikbaar komt.

Na behandeling met daratumumab zal een deel van de patiënten fit genoeg zijn om alsnog voor autologe stamceltransplantatie in aanmerking te komen. De commissie vraagt zich af wat daratumumab voor de praktijk gaat betekenen. De inspreker antwoordt dat autologe stamceltransplantatie heel zwaar is, en dat behandelaren terughoudend zijn met de inzet ervan. De inspreker verwacht dat patiënten 5 tot 7 jaar in remissie zullen blijven, maar dat dan herbehandeling aan de orde kan zijn. De beroepsgroep zal patiënten monitoren, zodat tijdig duidelijk is wanneer herbehandeling nodig is. Wat betreft de huidige off-label inzet van daratumumab in de tweedelij, geeft de inspreker aan geen zicht te hebben hoeveel dit gebeurt. Dit wisselt per ziekenhuis. Hier wordt geen onderzoek naar gedaan. Het effect van daratumumab treedt snel op, vaak in de eerste 6 maanden. Op de vraag of het mogelijk is om korter dan 24 maanden te behandelen, antwoordt de inspreker dat dit wellicht mogelijk is. In de Verenigde Staten wordt daar al ervaring mee opgedaan, het wordt besproken op internationale congressen en de beroepsgroep staat open om dit te gaan verkennen.

Fabrikant Johnson & Johnson

De inspreker geeft aan dat deze patiënten geen tijd hebben om langer te wachten. Schade aan organen treedt snel op. Daratumumab betekent een belangrijke vooruitgang voor deze patiënten. De beoordeling door het Zorginstituut heeft lang geduurd. Er kwamen tijdens het proces veel vragen van het Zorginstituut, die Johnson & Johnson zo goed mogelijk heeft beantwoord. Het kosteneffectiviteitsmodel is in de herbeoordeling gebaseerd op de langetermijnresultaten van de studie. Dit heeft tot gevolg dat ook de patiënten in de controlearm zijn meegenomen die deels behandeling met daratumumab hebben ondergaan. Dit is van invloed geweest op de bepaling van de ziektelast. Naar de mening van de fabrikant zou deze aandoening in de hoogste ziektelastcategorie moeten vallen. De inspreker vraagt de commissie dit mee te wegen.

De voorzitter licht toe dat de commissie zich baseert op de dossiers zoals vastgesteld door het Zorginstituut. De Wetenschappelijke Adviesraad toetst of de conclusies van het Zorginstituut voldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn. De commissie heeft aangegeven dat het proces weliswaar lang heeft geduurd, maar dat het Zorginstituut hier niet alleen verantwoordelijk voor kan worden gehouden. Ook de fabrikant heeft een belangrijke rol. Daarnaast heeft de commissie vragen gesteld over de hoogte van de prijs, gezien het feit dat Johnson & Johnson het geneesmiddel niet zelf heeft ontwikkeld en er reeds met andere indicaties wereldwijd veel omzet is gegeneerd. De inspreker heeft aangegeven dat er veel is geïnvesteerd in het op de markt brengen van het geneesmiddel, ook in Nederland.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie²:

- Daratumumab (subcutane formulering) is geregistreerd in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.

² De commissie baseert haar adviezen op basis van het vastgestelde farmacotherapeutisch rapport, de budgetimpactanalyse en het farmaco-economisch rapport van Zorginstituut Nederland.

- Amyloïdose is een ongeneeslijke ziekte die gediagnosticeerd wordt bij een gemiddelde leeftijd van 64 jaar. Na 1 jaar is de overleving van patiënten van 65 jaar of jonger 74%, terwijl bij patiënten ouder dan 65 de overleving na 1 jaar zakt naar 58%.
- De ziektelast bepaald met de proportional shortfall methode is 0,43 en het absoluut QALY-verlies is 6,47.
- Er is op dit moment nog geen farmacologische behandeling specifiek voor AL-amyloïdose. Daratumumab is een vorm van immuuntherapie en wordt subcutaan toegediend en bedoeld als eerstelijnsbehandeling.
- Daratumumab in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
 - Het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling resulteert in een toename van patiënten met een complete hematologische respons en een cardiale en renale respons. Dit resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op overlijden. Kwaliteit van bewijs was laag.
 - Er zijn geen aanwijzingen dat toevoeging van daratumumab resulteert in een klinisch relevante verandering van de kwaliteit van leven tijdens de eerste 24 weken van de behandeling. Door het ontbreken van de data voor de controle-arm is het onduidelijk wat het lange termijneffect van daratumumab op de kwaliteit van leven is.
 - Het toevoegen van daratumumab resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de kans op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (bewijs van redelijke kwaliteit).
- Gezien de ziektelast van 0,43 hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €50.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.
 - Het Zorginstituut komt uit op een ICER van €86.668 per QALY. De vraagprijs zal met tenminste 44% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde uit te komen.
 - Hierbij is uitgegaan van 1,24 QALY-winst. De totale maatschappelijke kosten bedragen €251.171 bij behandeling met daratumumab gecombineerd met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason en €143.786 bij behandeling met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason.
 - De directe geneesmiddelenkosten zijn respectievelijk €127.447 voor daratumumab gecombineerd met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason en €8.408 voor cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason.
- Het Zorginstituut schat dat na 3 jaar 199 patiënten met AL-amyloïdose behandeld worden met daratumumab in de eerste lijn. De kosten per patiënt bedragen €131.847 per behandeling. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €13,3 miljoen en 15,7 miljoen als ook patiënten met een contra-indicatie voor bortezomib worden behandeld. De budgetimpact komt uit op €12,5 miljoen.
- Onzekerheden:
 - Op dit moment is daratumumab off-label een keuze in de tweedelijns behandeling van AL-amyloïdose. Dit kan gevolgen hebben voor de mortaliteit en kan van invloed zijn op het verschil in mortaliteit tussen de interventie-arm en de controle-arm van de studie. Het niet duidelijk hoeveel patiënten in Nederland daratumumab off-label krijgen in de tweede lijn.
 - Patiënten met cardiale status IIIb-IV zijn vanwege de ernst van hun ziekte niet meegenomen in de registratiestudie omdat zij de behandeling met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason waarschijnlijk niet goed kunnen verdragen. Deze patiënten zouden mogelijk wel baat kunnen hebben bij daratumumab monotherapie.
 - Het is niet duidelijk of de kwaliteit van leven als gevolg van de gunstige effecten van daratumumab op hematologische respons en orgaanrespons resulteert in een verbetering van de ervaren kwaliteit van leven voor de patiënt.
- Daratumumab wordt al vergoed in Nederland als monotherapie en in verschillende combinaties bij multipel myeloom.

- Op de horizonscan staan geen andere nieuwe geneesmiddelen voor deze indicatie.
- Er worden op de horizonscan indicatie-uitbreidingen verwacht voor daratumumab subcutane toediening, voor alle indicaties waarvoor daratumumab intraveneus is geregistreerd. Dat zal met name bij oncologische indicaties zijn.
- In 2023 bedroeg de wereldwijde omzet van daratumumab (voor alle indicaties) 9,7 miljard USD, in Nederland ging het om €225 miljoen (uitgaande van lijstprijzen).

Overwegingen van de commissie:

De commissie is het eens dat de effectiviteit van het geneesmiddel in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason niet ter discussie staat en dat het een aanwinst is voor deze patiënten. De vraag die de commissie zich stelt is wat een maatschappelijk aanvaardbare prijs is voor daratumumab. Met betrekking tot die vraag heeft de commissie de volgende overwegingen:

- Argumenten om een prijs iets boven of op de maximale referentiewaarde te adviseren:
 - Het betreft een groep patiënten waarvoor nog geen veilige en effectieve behandeling beschikbaar is. De bestaande behandelingen zijn zeer zwaar, en alleen autologe stamceltransplantatie is effectief. Een groot deel van de patiënten komt hiervoor niet in aanmerking, omdat ze niet fit genoeg zijn. Daratumumab in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason biedt waarschijnlijk voor alle AL-amyloïdose patiënten een veilige en effectieve behandeling.
 - Daarnaast betreft het een relatieve kleine groep patiënten, waardoor de budgetimpact beperkt is.
- Er zijn ook argumenten genoemd die pleiten voor een prijs onder de maximale referentiewaarde:
 - Eén daarvan is de onzekerheid op meerdere aspecten van dit dossier. In het bijzonder weegt de commissie zwaar mee dat de kwaliteit van leven onvoldoende is onderzocht.
 - Een ander belangrijk argument is dat daratumumab geen nieuw geneesmiddel is en al voor meerdere andere indicaties beschikbaar is. De maximale referentiewaarde toekennen is iets wat je tijdelijk doet om een fabrikant te compenseren voor onderzoeks- en ontwikkelkosten. In dit geval is een aanzienlijk deel van de ontwikkelkosten naar alle waarschijnlijkheid reeds terugverdiend. Uit de jaarverslagen van de fabrikant blijkt dat er sprake is van een hoge omzet, namelijk 9,7 miljard dollar wereldwijd in 2023. In 2025 is de omzet gestegen naar 14,3 miljard dollar.
- De commissie vindt het van belang dat de beroepsgroep de handschoen oppakt en gepast gebruik afspraken opstelt en gaat onderzoeken of de behandelduur met behoud van effectiviteit kan worden ingekort. Ook onderzoek naar toepassing van off-label gebruik van daratumumab in de tweedelijns voor deze indicatie is van groot belang.
- Hoewel het nog onzeker is hoe lang het effect aanhoudt, bestaat de mogelijkheid dat AL-amyloïdose meer een chronische aandoening gaat worden. De commissie adviseert er rekening mee te houden dat er na een aantal jaar herbehandeling nodig is. De commissie zou het redelijk vinden dat de kosten van de herbehandeling aanzienlijk lager liggen dan de kosten van de eerste behandeling, bijvoorbeeld door een soort staffelkorting af te spreken. Dat zou een manier kunnen zijn om de budgetimpact beheersbaar te houden.

Advies

De commissie ziet het belang dat daratumumab voor de behandeling van patiënten met deze indicatie op korte termijn beschikbaar komt. De commissie is echter van mening dat daratumumab voor deze indicatie alleen beschikbaar kan komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Alles afwegende komt de commissie tot het advies om daratumumab voor de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering, tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met *ten minste* 44%, waardoor de kosteneffectiviteit van de behandeling onder de maximale referentiewaarde van €50.000 per QALY komt te liggen. Hierbij weegt de commissie mee dat het gaat om een aandoening waarvoor nog geen veilige

en effectieve behandeling beschikbaar is. Daratumumab biedt waarschijnlijk voor alle AL-amyloïdose patiënten een veilige en effectieve behandeling. Daarnaast betreft het een relatief kleine patiëntengroep met een beperkte budgetimpact. Aan de andere kant benadrukt de commissie dat de prijsreductie *ten minste* 44% moet bedragen. Dit omdat de commissie ook argumenten ziet om een grotere prijsreductie te adviseren vanwege een aantal onzekerheden, waarbij de commissie het gebrek aan data over de kwaliteit van leven zwaar meeweegt. Een ander belangrijk argument is dat daratumumab geen nieuw geneesmiddel is en verondersteld wordt dat een aanzienlijk deel van de ontwikkelkosten naar alle waarschijnlijkheid reeds is terugverdiend. Daarnaast stijgen de uitgaven aan daratumumab nog verder door deze indicatie-uitbreiding en indicatie-uitbreidingen die nog worden verwacht. Dit betreft geld dat niet elders in de zorg kan worden besteed.

De commissie adviseert rekening te houden met herbehandeling van deze patiënten in de toekomst. De commissie zou het redelijk vinden dat de kosten van de herbehandeling aanzienlijk lager liggen dan bij de eerste behandeling. Dat zou een manier kunnen zijn om de budgetimpact beheersbaar te houden.

Tot slot is de commissie verheugd dat de beroepsgroep aangegeven heeft haar verantwoordelijkheid te nemen bij het bevorderen van gepast gebruik en open staat voor onderzoek naar de optimale behandelduur. Ook vindt de commissie het belangrijk dat er onderzoek komt naar de off-label behandeling met daratumumab in de tweedelijns. Ze spreekt haar vertrouwen uit dat alle betrokken partijen hiermee aan de slag gaan.