



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026016033

Datum 5 augustus 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel herbeoordeling daratumumab (Darzalex®) bij AL-amyloïdose

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026016033

Geachte mevrouw Hermans,

Het Zorginstituut adviseert u, na herbeoordeling van de farmaco-economische analyse, om daratumumab 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, niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 44% kan worden gereduceerd. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van daratumumab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Deze behandeling is al eerder beoordeeld in 2025¹. Toen concludeerde het Zorginstituut dat de behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, maar dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit was voor besluitvorming.

Achtergrond ziekte

AL-amyloïdose is een ziekte waarbij het lichaam niet goed omgaat met een bepaald type eiwit. Deze eiwitten stapelen zich op in de organen, dit noemt men amyloïd, wat leidt tot orgaanschade. Deze orgaanschade is de oorzaak van de klachten die horen bij de ziekte. Het aantal klachten, soort klachten en het verloop van de ziekte, verschillen per persoon. Hierdoor wordt de diagnose vaak pas in een laat stadium gesteld. AL-amyloïdose is een progressieve ziekte. Dit betekent dat de klachten in de loop van de tijd toenemen en uitbreiden. AL-amyloïdose kan alle organen aantasten, maar vooral de aantasting van het hart heeft gevolgen voor de levensverwachting van patiënten. De mediane levensverwachting na diagnose is 4,5 jaar.

In Nederland zijn ongeveer 1000-1200 AL-amyloïdose patiënten, en worden jaarlijks 160 mensen met AL-amyloïdose gediagnosticeerd.

Fitte patiënten met AL-amyloïdose krijgen bij voorkeur een autologe stamcel behandeling. De behandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor stamcel behandeling, dit is ongeveer 80% van de patiënten, is een combinatie van cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (CyBorD). Doel van de behandeling is om het bloedbeeld te normaliseren. Dit wordt door artsen

¹ [Advies - niet vergoeden daratumumab \(Darzalex®\) voor de behandeling van een vorm van amyloïdose | Zorginstituut Nederland](#)

gedefinieerd als een complete hematologisch respons.

Op dit moment wordt daratumumab off-label al in de tweede lijn ingezet. Dit is conform de huidige richtlijn. Uit de richtlijn kan ook worden geconcludeerd dat wanneer DaraCyBorD wordt opgenomen in het pakket in de eerste lijn dat mogelijk gedeeltelijk daratumumab in de tweede lijn zal vervangen.

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 AL-amyloïdose.

Daarnaast is daratumumab (Darzalex®) geregistreerd en in sommige gevallen ook vergoed voor multipel myeloom indicaties. Off-label wordt daratumumab al bij patiënten met AL-amyloïdose gegeven.

Claim registratiehouder

Daratumumab (Darzalex®) in combinatie met CyBorD voor de geregistreerde indicatie heeft een meerwaarde ten opzichte van CyBorD.

Pakketadvies

In 2025 adviseerde het Zorginstituut u om daratumumab (Darzalex®) voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket¹. Het Zorginstituut kwam toen tot de conclusie dat daratumumab bij genoemde indicatie voldeed aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake was van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling, maar dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder van onvoldoende kwaliteit was. Hierdoor kon het Zorginstituut geen advies geven ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling. Het Zorginstituut adviseert u nu, na herbeoordeling van de aangepaste kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder, om daratumumab (Darzalex®) in combinatie met CyBorD de genoemde indicatie, niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 44% kan worden gereduceerd. De kosteneffectiviteit is namelijk op basis van de beschikbare data ongunstig.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder 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 pakketcriteria²: effectiviteit³, kosteneffectiviteit⁴, noodzakelijkheid⁵ en

² Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ 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).

uitvoerbaarheid⁶. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
5 augustus 2026

Onze referentie
2026016033

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de gerandomiseerde (RCT) ANDROMEDA-studie is DaraCyBorD vergeleken met CyBorD bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd AL-amyloïdose. Het toevoegen van daratumumab aan de huidige standaardbehandeling met CyBorD resulteert in een toename van het aantal patiënten met een complete hematologische respons (53,3% vs. 18,1%). Daarnaast nam ook het percentage patiënten met een cardiale en renale respons toe. Dit heeft voorspellende waarde voor de kans op overlijden.

De data over de algehele overleving waren nog immatuur ten tijde van de initiële beoordeling uit 2025. Anno 2026 is de finale analyse gepubliceerd waarin het relatief risico (RR) op overlijden 0,68 is. Ondanks dat deze data nog immatuur zijn, ondersteunt het de conclusie die tijdens de initiële beoordeling getrokken was op basis van de resultaten op de hematologische respons en de klinische relevantie hiervan. De toevoeging van daratumumab aan CyBorD resulteert waarschijnlijk in een verhoogde kans op interventie gerelateerde ernstige 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. Gezien er geen aanwijzingen zijn 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, worden de ongunstige effecten ten opzichte van de gunstige effecten als acceptabel geacht. Concluderend voldoet DaraCyBorD aan de stand van de wetenschap en praktijk waarbij sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit na aanpassingen doorgevoerd door de registratiehouder op basis van voorgestelde wijzigingen van het Zorginstituut en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde en DaraCyBorD is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt €86.668/QALY. Bij de referentiewaarde van €50.000 per QALY zou de prijs van daratumumab met 44% moeten verminderen om kosteneffectief te zijn.

⁶ 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).

De volgende twee aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse verdienen extra aandacht:

1. Eindstadium orgaanfalen is een belangrijke driver in het model. De aannames die de registratiehouder had gedaan vindt het Zorginstituut te opportuun en zijn daarom aangepast naar de resultaten op orgaanfalen die zijn aangetoond in de studie. In de analyse die het Zorginstituut het meest realistisch acht zijn de kosten en utiliteiten voor eindstadium orgaanfalen gecorrigeerd voor het percentage patiënten in de studie dat daadwerkelijk orgaanfalen had (12%). Het percentage orgaanfalen zal na langere follow-up echter kunnen variëren over de tijd wat een effect op de ICER kan hebben.
2. Er is daarnaast onzekerheid over de vervolghandelingen in de tweede en derde lijn. Het Zorginstituut kiest ervoor om de typen vervolghandelingen in de tweede lijn volgens de huidige Nederlandse praktijk te modelleren. Er is hiertoe aan de beroepsgroep gevraagd om inschattingen te doen van het gebruik van de geneesmiddelen in de tweede lijn waaronder daratumumab (off-label). Er is gebruik gemaakt van de ANDROMEDA-studie voor de lange termijn schattingen van de overleving, waarin patiënten net zoals in de Nederlandse praktijk, onder andere daratumumab in de tweede lijn kregen. De kosten van tweedelijnsbehandeling zijn daarbij aangepast naar behandelopties beschikbaar in de Nederlandse praktijk, gezien in de ANDROMEDA studie ook behandelingen werden gegeven die in Nederland niet worden toegepast in de praktijk. Zo reflecteert het model qua kosten beter de Nederlandse behandelpraktijk. Het is niet duidelijk welke behandelingen in de derde lijn zullen worden gegeven. Deze kosten zijn daarom niet meegenomen in het model.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
5 augustus 2026

Onze referentie
2026016033

Bij de eerdere beoordeling in 2025 werd geconcludeerd dat het model van onvoldoende kwaliteit was om voor besluitvorming te kunnen gebruiken. De registratiehouder heeft aangegeven moeite te hebben met de berekende ziektelast van 0.52 omdat de ziektelast in de eerdere kosteneffectiviteitsbeoordeling uitkwam op 0.71. Vanaf 0.71 hanteert het Zorginstituut een referentiewaarde van € 80.000, voor een ziektelast van 0.52 wordt een referentiewaarde van € 50.000 gehanteerd. Het eerdere model is echter als onvoldoende bruikbaar beoordeeld en dat geldt voor zowel de ziektelast als de berekende ICER. Het model dat is ingediend bij de herbeoordeling is wel bruikbaar en resulteert in een ziektelast van 0.52. Het Zorginstituut, daarbij gesteund door de WAR, meent dat een ziektelast van 0.52 de huidige praktijk reflecteert en staat achter deze referentiewaarde.

Bij onderhandelingen zou daarnaast meegewogen moeten worden dat daratumumab geen nieuw geneesmiddel is, maar al voor patiënten met andere indicaties zoals multipel myeloom wordt vergoed. Ook wordt daratumumab dus reeds in latere lijnen ingezet bij patiënten met AL-amyloïdose. Verondersteld wordt dat een aanzienlijk deel van de ontwikkelkosten reeds is terugverdiend. Daarnaast stijgen de uitgaven aan daratumumab nog verder door deze indicatieuitbreiding en indicatieuitbreidingen die nog worden verwacht. Dit betreft geld dat niet elders in de zorg kan worden besteed. Dit zijn allen redenen om niet de maximale referentiewaarde van €50.000 per QALY toe te kennen gezien dit enkel tijdelijk wordt gedaan om te compenseren voor onderzoeks- en ontwikkelkosten.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat dat 199 patiënten per jaar met DaraCyBorD voor genoemde indicatie (dus in de eerste lijn) worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per behandeling komen uit op €131.847. De kosten van de controle behandeling zijn €7.804. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €13,3 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van CyBorD komt de budgetimpact in jaar 3 op €12,5 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
5 augustus 2026

Onze referentie
2026016033

Patiënten met een contra-indicatie voor bortezomib vanwege schade aan het hart komen niet in aanmerking voor DaraCyBorD. Er bestaat een risico dat deze groep van ongeveer 36 patiënten in jaar 3, behandeld wordt met daratumumab in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason. Dit leidt tot een verhoging van het macrokostenbeslag naar €15,5 miljoen.

Op dit moment wordt daratumumab al off-label ingezet in de tweede lijn. Het is goed mogelijk dat er enige verschuiving naar de eerste lijn zal plaatsvinden. Tegelijkertijd is het mogelijk dat daratumumab herhaaldelijk wordt ingezet in de tweede lijn waardoor inzet van daratumumab in de eerste lijn geen invloed heeft op de inzet in de tweede lijn. Hierdoor is de budgetimpact onzeker.

Passende Zorg

Het Zorginstituut gaat graag in gesprek met de beroepsgroep over gepast gebruik afspraken rond de behandeling met DaraCyBorD bij AL-amyloïdose. De beroepsgroep heeft reeds aangegeven hiervoor open te staan. Daarbij dienen het sequentieel gebruik van daratumumab, en aanpassingen van de behandelcombinatie DaraCyBorD voor specifieke comorbiditeiten aan de orde te komen. Ook zou onderzoek naar de optimale behandelduur met daratumumab in de eerste lijn overwogen moeten worden.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- ACP-advies
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

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.



Zorginstituut Nederland

Herbeoordeling farmaco- economische analyse voor daratumumab (Darzalex®) bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerde, systemische AL- amyloïdose in volwassen patiënten

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief

| 09-04-2026

Colofon

Zaaknummer	2023046049
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Janssen-Cilag B.V.

Inhoudsopgave

Colofon	2
Leeswijzer	4
Afkortingen	5
1 Inleiding	6
1.1 Achtergrond	6
1.1.1 Cruciale kritiekpunten in de initiële FE-beoordeling (januari 2025)	6
1.2 Geregistreerde indicatie	6
2 Samenvatting FE model	7
2.1 PICOTs	7
2.2 Modelsettings	7
3 Wijzigingen in de FE-analyse	11
3.1 Afwijking gemodelleerde resultaten van de klinische studie resultaten	11
3.1.1 Extrapolaties lange termijn OS	11
3.1.2 Validatie	13
3.1.3 Conclusie Zorginstituut	15
3.2 Off-label gebruik daratumumab in de tweede lijn in de huidige Nederlandse praktijk	15
3.2.1 Conclusie Zorginstituut	19
3.3 Inclusie gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen	19
3.3.1 Conclusie Zorginstituut	23
3.4 Derdelijnsbehandeling (scenario)	23
3.4.1 Conclusie Zorginstituut	24
3.5 Nieuwe punten	25
4 Resultaten	27
4.1 Ziektelast	27
4.2 Totale en incrementele effecten	27
4.3 Totale en incrementele kosten	28
4.4 Kosteneffectiviteit	29
4.5 Onzekerheidsanalyses	30
4.5.1 Deterministische onzekerheidsanalyse	30
4.5.2 Scenarioanalyses	31
5 Discussie en conclusie	34
6 Referenties	36
Bijlage 1	37
6.1 Nieuwe data	37
6.2 Kosten	42

Leeswijzer

In deze herbeoordeling ligt de focus specifiek op de cruciale kritiekpunten, die het Zorginstituut in het initiële FE-rapport (2024) heeft benoemd; zie bijlage 2. Additionele aanpassingen ten opzichte van het initiële FE-dossier en FE-model (2024) worden (waar mogelijk én voor zover noodzakelijk) aanvullend beschreven en beoordeeld. Er is nu door de registratiehouder geen volledig nieuw FE-model en dossier ingediend. Het initiële FE-model en FE-dossier (2024) zijn alleen op enkele punten aangepast. Daarom publiceert het Zorginstituut nu een verkort rapport, dat zich qua inhoud specifiek richt op beoordeling van deze aanpassingen met als uitgangspunt zijn observaties dienaangaande in het initiële FE-rapport (2024). In de context van deze observaties (2024) kunnen de aanpassingen transparant en gericht beschreven en beoordeeld worden. In hoofdstuk 1 wordt een korte inleiding gegeven. In hoofdstuk 2 wordt een samenvatting van het FE-model gegeven. In hoofdstuk 3 wordt per paragraaf een aanpassing beschreven en beoordeeld. In hoofdstuk 4 worden de nieuwe resultaten gepresenteerd, die volgen uit de aanpassingen. In hoofdstuk 5 volgt tenslotte een discussie en eindconclusie.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE-plane	Cost-effectiveness plane
EVPI	Expected value of perfect information
EVPII	Expected value of partial perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

In 2024 diende de registratiehouder (Janssen-Cilag B.V.) een vergoedingsaanvraag in voor daratumumab (Darzalex®) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (Dara+CyBorD) voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloidose. Op 16 januari 2025 bracht het Zorginstituut het pakketadvies betreffende deze vergoedingsaanvraag uit, waarin geconcludeerd werd dat daratumumab voor deze indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Echter, de farmaco-economische (FE) analyse die de registratiehouder had aangeleverd was van onvoldoende kwaliteit. De uitkomsten konden daarom niet gebruikt worden voor besluitvorming.

In september 2025 heeft de registratiehouder een herbeoordeling van de FE-analyse aangevraagd. Daarbij werd een aangepast FE-model aangeleverd. In dit rapport worden deze aanpassingen beoordeeld.

1.1.1 *Cruciale kritiekpunten in de initiële FE-beoordeling (januari 2025)*

In de samenvatting van het initiële rapport (zie bijlage 2) benoemde het Zorginstituut de volgende cruciale kritiekpunten:

Derdelijsbehandeling

Het model bevat geen derdelijksbehandeling terwijl die naar verwachting wel gegeven zal worden. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij niet goed kunnen inschatten welk deel van de patiënten een derdelijksbehandeling zou krijgen, en welke behandeling dat dan zou zijn. Dit maakt het lastig om deze behandeling goed in het model te verwerken.

Off-label gebruik daratumumab in de tweede lijn in de huidige Nederlandse praktijk

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.

Afwijking gemodelleerde resultaten van de klinische studie resultaten

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.

Inclusie gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen

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.

1.2 Geregistreerde indicatie

Daratumumab is geïndiceerd in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloidose.

2 Samenvatting FE model

2.1 PICOTs

In tabel hieronder staat de PICOT van de registratiehouder weergegeven.

Tabel 1. PICOT registratiehouder

Patiëntenpopulatie	Nieuw gediagnosticeerde patiënten met systemische AL-amyloidose
Interventie	Daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide, en dexamethason (Dara+CyBorD)
Controle-interventie	Bortezomib, cyclofosfamide, en dexamethason (CyBorD)
Uitkomsten	• Algehele overleving (OS) • Kwaliteit van leven (QoL) • Hematologische respons • Progressievrije overleving (PFS) • Directe en indirecte kosten • Interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten
Tijdshorizon	Levenslang

Discussie PICOTS:

De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling is onbekend.

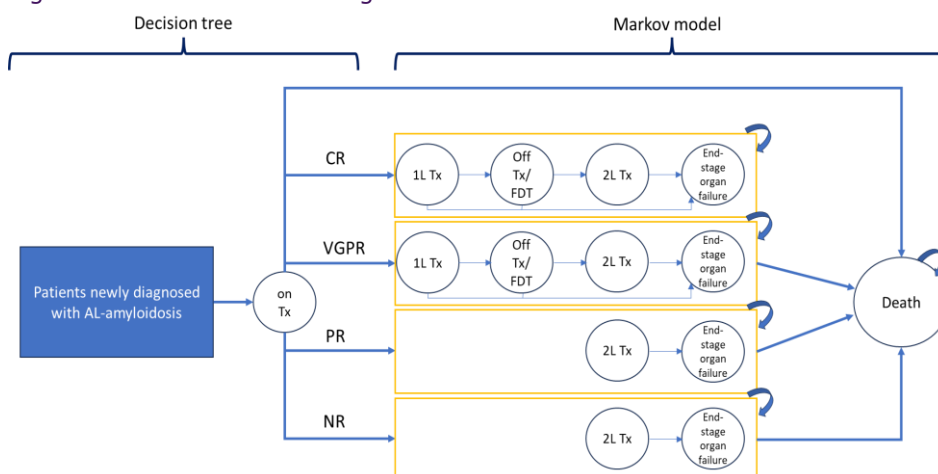
2.2 Modelsettings

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

Tabel 2. Modelsettings

	Modelsettings
Type model	Decision tree gevolgd door een Markov model
Gezondheidstoestanden	Gezondheidstoestanden van patiënten die CR of VGPR bereiken: 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 Gezondheidstoestanden van patiënten die PR of NR bereiken: 1. 2L Tx 2. Eindstadium Orgaanfalen Gezondheidstoestand voor alle patiënten: overlijden
Cyclusduur	28 dagen
Cohortgrootte	1.000 patiënten
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten starten in de decision tree
Tijdshorizon	Levenslang
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% Kosten
Analysetechniek	kostenutiliteitsanalyse

Figuur 1. Schematische weergave modelstructuur



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). Zie tabel hieronder. Het valt op dat er meer patiënten in de Dara+CyBorD arm overlijden op behandelcyclus 3 vergeleken met de CyBorD arm. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder dit toe te lichten.

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

Cyclus	CR		VGPR		PR		NR		Dood	
	Dara+ CyBor D	CyBor D	Dara+ CyBor D	CyBor D	Dara+ CyBor D	CyBor D	Dara+ CyBor D	CyBor D	Dara+ CyBor D	CyBor D
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%

Percentages zijn gelijk aan initiële beoordeling (2024)

Hierna volgt het Markov gedeelte van het model. Op basis van de hematologische respons wordt vanaf dan de overleving bepaald. Deze overleving wordt gebaseerd op gegevens uit de ANDROMEDA studie waarin daratumumab is onderzocht. Binnen de responscategorieën kunnen patiënten overgaan naar een volgende behandellijn of Eindstadium Orgaanfalen vertonen.

Patiënten die NR of PR hebben, starten direct met een vervolgbehandeling in het Markov model (2L Tx). Zij lopen vanuit deze gezondheidstoestand risico op eindstadium orgaanfalen of overlijden. Patiënten die CR of VGPR hebben, worden bij start van het Markov model nog doorbehandeld met 1L Tx: bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD) t/m behandelcyclus 6, daratumumab t/m behandelcyclus 24 (Off Tx/FDT). In de 1L Tx gezondheidstoestand lopen patiënten risico op eindstadium orgaanfalen of overlijden. In de Off Tx/FDT gezondheidstoestand lopen patiënten risico op 2L Tx, eindstadium orgaanfalen of overlijden. Zie tabel hieronder voor een overzicht van de bronnen voor de transitiekansen in het model.

Tabel 4. Bronnen voor transitiekansen toegepast in het model

Transitie	Beschrijving	Bron
<i>Decision tree</i> 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 behandelcyclus 3 wordt de OS met bijbehorende kosten en effecten gemodelleerd.	ANDROMEDA-studie
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 de ANDROMEDA studie.	ANDROMEDA-studie
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

In tabellen hieronder worden de Markov transitiekansen getoond. De registratiehouder heeft aangenomen dat de transitiekansen binnen een responscategorie hetzelfde zijn tussen de behandelarmen. De transitiekansen naar Eindstadium Orgaanfalen zijn gebaseerd op het eindpunt MOD-PFS (inclusief hematologische progressie en ernstige orgaanverslechtering, maar exclusief sterfgevallen, gestratificeerd naar hematologische respons). De transitiekansen naar tweedelijsbehandeling (2L Tx) zijn gebaseerd op de tijd tot vervolgbehandeling curves uit de ANDROMEDA studie. Voor overlijden heeft de registratiehouder een sterfteverdeling toegepast omdat de survival extrapolaties niet informeren vanaf welke Markov state patiënten overlijden en de verwachte sterfte per cyclus niet hetzelfde is voor alle Markov gezondheidstoestanden. De sterfteverdeling is gebaseerd op de gezondheidstoestand-specifieke sterftekansen van de ANDROMEDA studie op basis van het MOD-PFS eindpunt. Uit ANDROMEDA data blijkt dat het merendeel van de vroegtijdige sterftegevallen (cyclus 4-6) plaatsvond in de 1L Tx gezondheidstoestand. In cyclus 7+ vonden de meeste sterftegevallen plaats in gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen.

In cyclus 4-6 gelden andere transitiekansen dan vanaf cyclus 7+ omdat patiënten in beide armen nog met CyBorD (met of zonder daratumumab) behandeld worden en er nog patiënten in 1L Tx zitten. Vanaf cyclus 7+ zijn patiënten niet meer onder behandeling met CyBorD en gaan deze patiënten door in de Off Tx/FDT gezondheidstoestand. Vanaf cyclus 4+ maken patiënten binnen de verschillende responscategorieën kans om over te gaan naar een vervolgbehandeling (2L Tx) of naar Eindstadium Orgaanfalen.

In paragrafen 3.2 en 3.3 worden de transitiekansen van 2L Tx en eindstadium orgaanfalen in detail besproken.

Tabel 5. Markov transitiekansen voor cycli 4-6

		Naar				
		1L Tx	Off Tx/FDT	2L Tx	Eindstadium Orgaanfalen	Totaal
CR Vanaf	1L Tx	99,64%	0,00%	-	0,36%	100%
	Off Tx/FDT	-	99,29%	0,35%	0,36%	100%
	2L Tx	-	-	99,64%	0,36%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	100%	100%
VGPR Vanaf	1L Tx	99,15%	0,00%		0,85%	100%
	Off Tx/FDT	-	97,82%	1,33%	0,85%	100%
	2L Tx	-	-	99,15%	0,85%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	100%	100%
PR Vanaf	1L Tx	0,00%	-	97,63%	2,37%	100%
	Off Tx/FDT	-	-	-	-	-
	2L Tx	-	-	97,63%	2,37%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	-	100%

NR Vanaf	1L Tx	0,00%	-	97,46%	2,54%	100%
	Off Tx/FDT	-	-	-	-	-
	2L Tx	-	-	97,46%	2,54%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	100,00%	100%

Transitiekansen initiële beoordeling (2024) ontbreken omdat het niet in het rapport was opgenomen.

Tabel 6. Markov transitiekansen voor cyclus 7+

		Naar				
		1L Tx	Off Tx/FDT	2L Tx	Eindstadium Orgaanfalen	Totaal
CR Vanaf	1L Tx	0,00%	99,64%	-	0,36%	100%
	Off Tx/FDT	-	99,29%	0,35%	0,36%	100%
	2L Tx	-	-	99,64%	0,36%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	100%	100%
VGPR Vanaf	1L Tx	0,00%	99,15%	-	0,85%	100%
	Off Tx/FDT	-	97,82%	1,33%	0,85%	100%
	2L Tx	-	-	99,15%	0,85%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	100%	100%
PR Vanaf	1L Tx	0,00%	-	97,63%	2,37%	100%
	Off Tx/FDT	-	-	-	-	-
	2L Tx	-	-	97,63%	2,37%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	-	100%
NR Vanaf	1L Tx	0,00%	-	97,46%	2,54%	100%
	Off Tx/FDT	-	-	-	-	-
	2L Tx	-	-	97,46%	2,54%	100%
	Eindstadium Orgaanfalen	-	-	-	100,00%	100%

Transitiekansen initiële beoordeling (2024) ontbreken omdat het niet in het rapport was opgenomen.

Discussie modelsettings:

Op basis van de nieuw aangeleverde studiedata (zie hoofdstuk 3 en paragraaf 6.1) van een langere follow-up duur (mediaan: 61,4 maanden) had het Zorginstituut een partitioned survival model of een state-transition model zonder decision tree (dus niet respons-based) passender geacht. Deze modelstructuren zijn namelijk minder complex en gebruiksvriendelijker (bijv. voor modellering 2L behandeling of eindstadium orgaanfalen) en gebruiken de OS-data direct zonder de aanname dat overleving gelijk is per response categorie voor beide behandelingen maar verschilt per response categorie. Het Zorginstituut vindt dat de modelstructuur passend moet zijn voor de onderliggende data. Dit betekent dat indien er andere/meer data beschikbaar komt voor analyse en opname in een model, aanpassing van een initieel model naar een andere modelstructuur noodzakelijk kan zijn. In deze specifieke context vindt het Zorginstituut de huidige modelstructuur wel voldoende bruikbaar voor de FE-beoordeling.

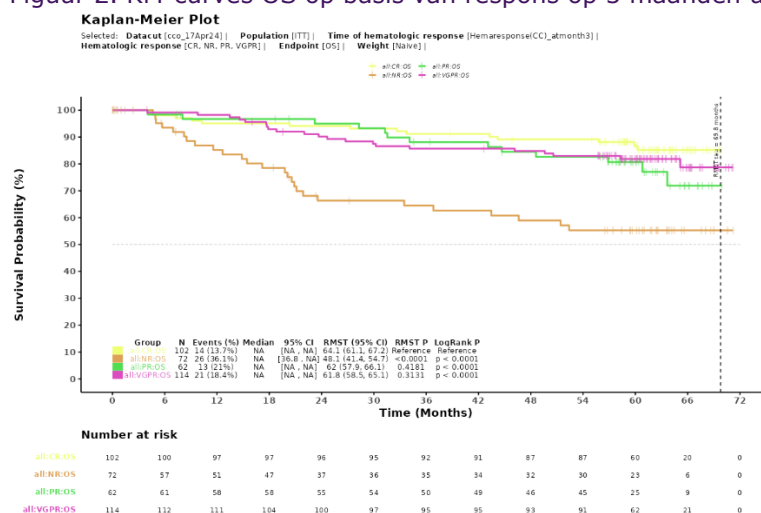
3 Wijzigingen in de FE-analyse

3.1 Afwijking gemodelleerde resultaten van de klinische studie resultaten

3.1.1 Extrapolaties lange termijn OS

Zoals eerder benoemd, worden patiënten na 3 maanden definitief ingedeeld in één van de 4 hematologische response categorieën (CR, VGPR, PR en NR). De OS wordt vanaf dan apart gemodelleerd per response categorie (start Markov model). Hiervoor worden gegevens uit de ANDROMEDA-studie gebruikt. 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. De figuur hieronder toont de KM-curves voor OS per bereikte responscategorie op 3 maanden. Het valt het Zorginstituut op dat de KM curves van de CR, VGPR en PR respons categorieën dicht op elkaar lopen.

Figuur 2. KM-curves OS op basis van respons op 3 maanden uit de ANDROMEDA studie (FA)



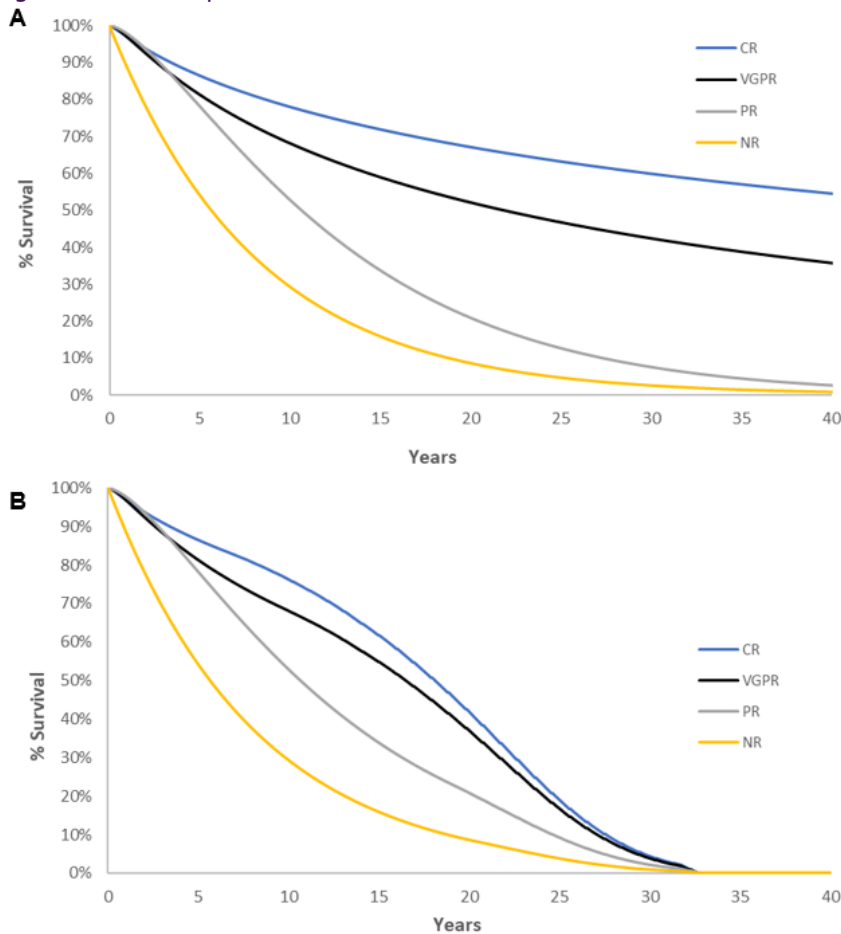
De registratiehouder heeft parametrische modellen gefit op de KM-data van de verschillende respons categorieën uit de ANDROMEDA-studie. De registratiehouder heeft de keuze voor parametrische distributie gebaseerd op de visuele fit, statistische fit en de klinische plausibiliteit. De klinische plausibiliteit is ook gevalideerd met de Nederlandse beroepsgroep. In figuren hieronder worden de gefitte extrapolaties per response categorie getoond, in tabel hieronder is per responscategorie aangegeven voor welk model is gekozen.

Tabel 7. Overzicht gekozen distributie voor extrapolatie OS per responscategorie

Responscategorie	Distributie
CR	Log-normal
VGPR	Log-normal
PR	Gamma
NR	Exponentieel

In figuur hieronder worden de resulterende geëxtrapoleerde OS-curves getoond, met en zonder correctie voor achtergrondmortaliteit.

Figuur 3. Geëxtrapoleerde OS-curves



A: de geselecteerde OS-extrapolaties zonder GPM-correctie. B: de OS-extrapolaties met general population mortality (GPM)-correctie

Discussie extrapolaties lange termijn OS:

- Over het algemeen geldt dat er veel variatie is in de extrapolaties van de OS curve per responscategorie. De registratiehouder heeft de keuze voor de extrapolaties in de base case gebaseerd op input van een Nederlandse klinische expert.
- Ondanks het verzoek van het Zorginstituut om scenarioanalyses van alle alternatieve parametrische distributies aan te leveren, heeft de registratiehouder deze beperkt tot de volgens de registratiehouder klinisch plausibele extrapolaties. De argumenten die de registratiehouder hiervoor gebruikt zijn onder andere kruisende curves, echter, dit betekent niet per se dat een extrapolatie niet klinisch plausibel kan zijn.
- De extrapolatie van de OS voor CR lijkt in het model vanaf jaar 6 te worden gecapped door achtergrondmortaliteit van de algemene populatie. Dit betekent dat er hier een impliciete cure aanname wordt gedaan. Ook voor VGPR lijkt die cap te gelden vanaf jaar 9.
- Ondanks de mogelijk gunstige keuze voor de extrapolaties van de fabrikant (exponential voor NR vs. log-normal voor CR en VGPR), lijkt de gemodelleerde OS winst geen overschatting te zijn t.o.v. de HR OS uit de trial (zie ook paragraaf 3.1.2). Ook lijkt de keuze voor extrapolatie weinig impact te hebben op de resultaten in termen van ICER/QALY op basis van scenarioanalyses uitgevoerd door het Zorginstituut door het wijzigen van distributies. Mogelijk speelt de opsplitsing naar response categorieën hierin een rol. Hierdoor geven alternatieven distributies in de univariate sensitiviteit analyse de impact op de ICER weer die slechts door een deel van de patiënten wordt veroorzaakt.

3.1.2 Validatie

Ten tijde van de initiële beoordeling kwamen de OS-uitkomsten op jaar 5 niet overeen met de ANDROMEDA studie. In tabel hieronder wordt een overzicht gegeven van de landmarkschattingen van de initiële beoordeling (2024), de herbeoordeling en de ANDROMEDA studie. Hieruit blijkt dat de 5-jaarsoverleving gemodelleerd in het huidige model overeenkomt met de ANDROMEDA studie, en de registratiehouder zelfs een onderschatting modelleert van het verschil tussen Dara+CyBorD versus CyBorD (verschil in OS op 5 jaar van ~5% t.o.v. ANDROMEDA: ~12%).

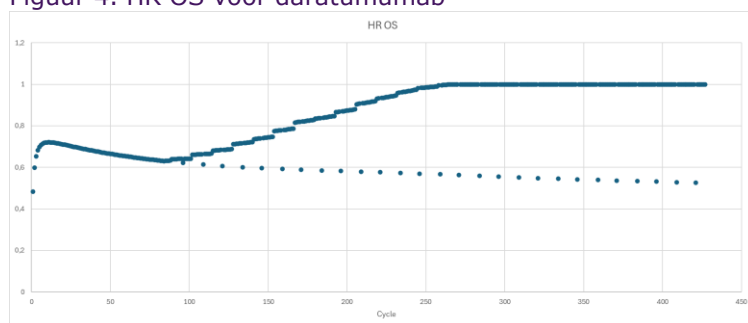
De registratiehouder heeft de gemodelleerde OS resultaten ook voorgelegd aan een Nederlandse klinische expert. Volgens de klinische expert is de gemodelleerde OS op jaar 1 hoger dan de verwachte OS van Nederlandse patiënten. Volgens de klinische expert blijkt uit NKR-data dat de OS op 1 jaar van patiënten die een bortezomib-gebaseerde therapie hebben gekregen namelijk rond de 80%. De registratiehouder verklaart het verschil tussen de model uitkomsten en de NKR data op basis van het feit dat in de NKR-data minder daratumumab werd voorgeschreven in latere lijnen dan in de ANDROMEDA studie (6% in NKR-data vs. 41% na CyBorD in ANDROMEDA). Daarnaast zijn er minder fitte patiënten en oudere populatie in NKR vs. ANDROMEDA studie.

Tabel 8. Vergelijking OS-uitkomsten model initiële beoordeling vs. herbeoordeling vs. ANDROMEDA studie

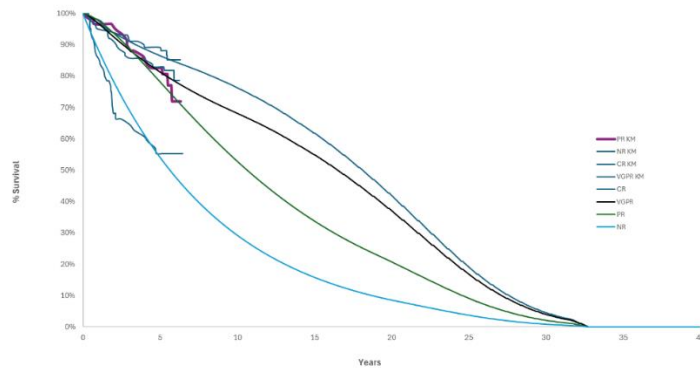
	Beoordeling 2024		Herbeoordeling		ANDROMEDA	
OS (jaar)	Dara	Comparator	Dara	comparator	Dara	comp
1	NR	NR	87%	88%	84,9%	85,5%
2	74%	67%	83%	83%	82,3%	75,9%
5	52,8%	42,8%	73,4%	68,5%	76,1%	64,7%
10	NR	NR	60%	51%	NA	NA
20	NR	NR	32%	24%	NA	NA
30	NR	NR	4%	3%	NA	NA
40	NR	NR	0%	0%	NA	NA

Het Zorginstituut heeft de HR geplot zoals gemodelleerd over de lange termijn, en ook een overlay gemaakt van de KM-data vs. de gemodelleerde extrapolaties voor OS, zie figuren hieronder. Hieruit blijkt dat de overleving niet wordt overschat. De HR voor OS op basis van de finale analyse van de ANDROMEDA studie was 0,62. Het model lijkt hierop aan te sluiten.

Figuur 4. HR OS voor daratumumab



Figuur 5. Exponential voor no response (NR)



In tabel hieronder worden de resultaten van de analyse van de initiële beoordeling (2024) vergeleken met de herbeoordeling. Hieruit valt met name het verschil in incrementale QALYs op voor de gezondheidstoestanden: off Tx FDT, 2L Tx en eindstadium orgaanfalen. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder deze verschillen toe te lichten.

Tabel 9. Vergelijking effecten initiële beoordeling vs. herbeoordeling

	Beoordeling 2024			Herbeoordeling (2025)		
	Daratumumab	Comparator	Incrementeel	Daratumumab	Comparator	Incrementeel
LY	7,12	5,48	1,64	11,97	10,49	1,49
QALY	5,32	3,98	1,34	7,83	6,46	1,37
QALYs per gezondheidstoestand						
1L Tx	0,29	0,27	0,05	0,32	0,27	0,05
Off Tx FDT	3,06	1,52	1,54	3,44	1,66	1,79
2L Tx	1,71	2,02	-0,17	1,48	1,61	-0,12
Eindstadium orgaanfalen	0,09	0,17	-0,08	2,59	2,93	-0,34

Discussie:

- De registratiehouder modelleert een overlevingswinst van 1,5 LYs. Dit verschil wordt gedreven door het verschil in distributie per responscategorie tussen de twee behandelarmen, en het verschil in survival per responscategorie. De registratiehouder heeft echter geen data aangeleverd van overleving naar respons per behandelarm, waardoor het Zorginstituut niet kan inzien of de survival per responscategorie wordt gedreven door één van de twee behandelarmen.
- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder uitgelegd dat de incrementale QALYs in gezondheidstoestand Off Tx/FDT omhoog gaat omdat patiënten in de Dara+CyBorD arm langer in remissie blijven en geen vervolgbehandeling nodig hebben. Ook zijn de incrementale QALYs lager in gezondheidstoestanden 2L Tx en eindstadium orgaanfalen omdat minder patiënten in de Dara+CyBorD arm een 2L behandeling nodig hebben en vanwege betere behandelrespons minder orgaanfalen hebben. Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep gevraagd naar de klinische plausibiliteit van de modeluitkomsten. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het klinisch plausibel is dat diepere en langdurigere responsen (tot 15+ jaar) met Dara+CyBorD leiden tot uitstel en bij sommige patiënten tot afstel van tweedelijnsbehandeling of eindstadium orgaanfalen. Het Zorginstituut vindt dit voldoende onderbouwing voor de klinische plausibiliteit van de gemodelleerde uitkomsten.
- Ten opzichte van de initiële beoordeling, is het incrementale QALY verschil in 2L afgenomen en het incrementale QALY verschil voor eindstadium orgaanfalen toegenomen. Daarnaast is in absolute termen het aantal QALYs in eindstadium orgaanfalen sterk toegenomen.
- In de ANDROMEDA studiedata wordt er weinig verschil gezien tussen de KM-curves van OS tussen VGPR en PR (zie Figuur 2). Echter, de extrapolaties laten substantiële

verschillen tussen beide respons categorieën zien in de extrapolatieperiode. Het Zorginstituut heeft de klinische plausibiliteit hiervan nagevraagd bij de beroepsgroep. De beroepsgroep heeft aangegeven dat een verschil in OS op de langere termijn aannemelijk en volledig plausibel is, en dat bij een partiele respons meer patiënten orgaanfalen zullen ontwikkelen, wat op de langere termijn een verhoogde kans op overlijden geeft. Het Zorginstituut vindt de verschillen met deze toelichting acceptabel.

3.1.3 Conclusie Zorginstituut

Op basis van de reacties van de beroepsgroep kan het Zorginstituut zich vinden in de gemodelleerde uitkomsten van de Dara+CyBorD arm.

3.2 Off-label gebruik daratumumab in de tweede lijn in de huidige Nederlandse praktijk

Wanneer patiënten de 2L Tx-gezondheidstoestand bereiken, maken ze eenmalige kosten voor de vervolgbehandeling. 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. De behandelduur is gebaseerd op de literatuur. Uit validatie met klinische experts bleek dat in de Nederlandse klinische praktijk bepaalde behandelingen langer worden toegediend dan in de base case (Rd, DRd en IRd allen 2 jaar, i.p.v. 6 of 7 cycli). De registratiehouder heeft dit niet in de base case toegepast maar in een scenarioanalyse, terwijl tijdens de initiële beoordeling werd opgemerkt dat deze scenarioanalyse (ICER: €63.137) het uitgangspunt in de base case had moeten zijn.

Tijdens de initiële beoordeling werd verder opgemerkt dat in de huidige Nederlandse praktijk daratumumab al off-label wordt voorgeschreven in de tweede lijn. In het model waren echter alleen de behandelkosten hiervan meegenomen, omdat voor het modelleren van de gezondheidseffecten gebruik was gemaakt van een real world evidence studie (EMN23) dat geen goede weergave was van de inzet van tweedelijns behandelingen in de Nederlandse praktijk. Bij herindiening zijn zowel de kosten als effecten van de tweedelijnsbehandeling gebaseerd op de ANDROMEDA studie. Voor de kosten is er echter een correctie toegepast om het in lijn te brengen met geneesmiddelen die worden gegeven in de Nederlandse praktijk. De verdeling van de 2L behandelingen zoals gemodelleerd is weergegeven in tabel hieronder. De verdeling is na consultatie iets aangepast door de registratiehouder, zonder dat het Zorginstituut hierom had gevraagd. De registratiehouder geeft hierover aan dat het % patiënten dat autologe stamceltransplantatie (ASCT) ontvangt incorrect was doorgevoerd, en is aangepast o.b.v. de finale analyse van de CSR. Met deze wijziging is de verdeling van de patiënten over de andere 2L middelen ook iets aangepast. De verdeling van de 2L middelen is niet direct te herleiden uit de ANDROMEDA studie (zie vervolgbehandelingen ANDROMEDA studie in paragraaf 6.1), omdat de registratiehouder de verdeling heeft gecorrigeerd voor de geneesmiddelen die beschikbaar zijn in de Nederlandse praktijk en zijn toegediend in de tweede lijn. In een scenarioanalyse is de verdeling van 2L geneesmiddelen gebaseerd op de Nederlandse klinische praktijk i.p.v. de ANDROMEDA studie, deze wordt verderop beschreven.

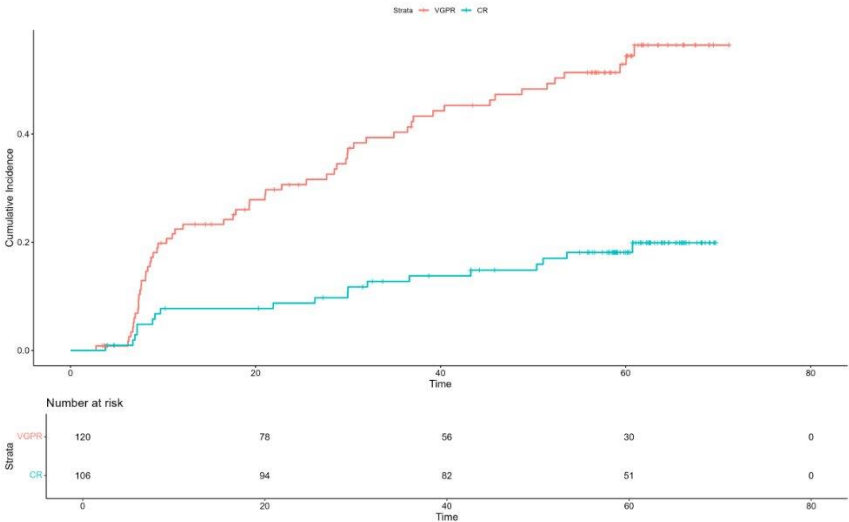
Tabel 10. Verdeling 2L behandelingen

	Herbeoordeling (wijzigingen na consultatie)		Herbeoordeling (2025)		Initiele beoordeling (2024)	
2L behandelingen	Dara+CyBo rD	CyBorD	Dara+CyBo rD	CyBorD	Dara+CyBo rD	CyBorD
Daratumumab monotherapie	15.7%	21.3%	16.8%	25.5%	2%	10%
Dara+CyBorD	3.1%	0.9%	3.4%	1.1%	1%	5%
CyBorD	0.0%	12.1%	0.0%	14.4%	1%	1%
Vd	1.6%	0.9%	1.7%	1.1%	1%	1%
Rd	9.4%	8.3%	10.1%	10.0%	18%	1%
DRd	7.8%	13.9%	8.4%	16.6%	45%	65%
Ixazomib-Rd	3.1%	0.0%	3.4%	0.0%	15%	2%
Melfalan-dexamethason	31.4%	20.4%	33.7%	24.4%	2%	2%
Autologe stamceltransplantatie	27.9%	22.1%	22.5%	7.0%	15%	13%
PVd	0.0%	0.0%	0.00%	0.0%	N/A	N/A
Totale kosten	€53.129,85	€59.978,24	€53.220,29	€61.545,09	€65.582,04	€90.544,54

Transitie naar 2L behandeling in CR en VGPR stadium

Patiënten die de decision tree verlaten in het PR of NR stadium, starten in het Markov model met 2L behandeling. Voor patiënten in CR en VGPR geldt dat zij doorgaan met 1L behandeling, en kunnen over tijd progressie vertonen naar een volgende behandellijn. De transitiekans naar 2L Tx voor patiënten in CR en VGPR is gebaseerd op de tijd tot vervolgbehandeling curves uit de ANDROMEDA data (FA, mediane follow-up: 61,4 maanden). De registratiehouder heeft ervoor gekozen deze curves niet te extrapoleren vanwege immaturiteit van de data. Volgens de registratiehouder lijken deze curves over het algemeen lineair, en is een constante transitiekans aangenomen.

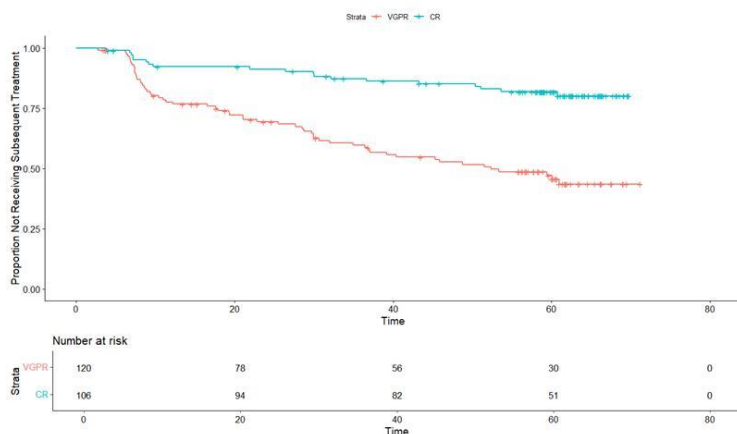
Figuur 6. Tijd tot vervolgbehandeling (FA)



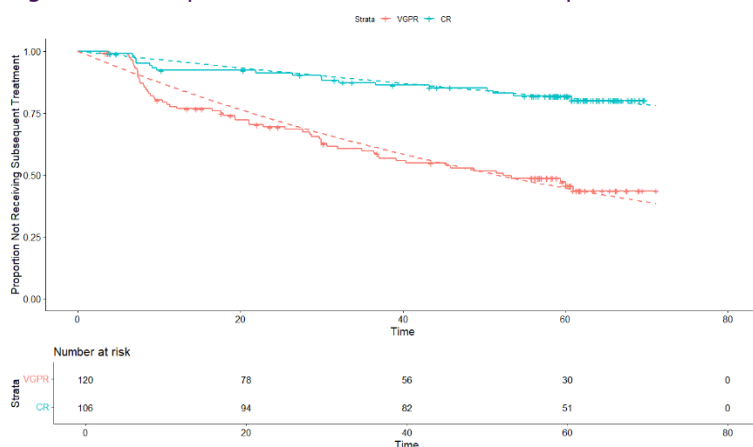
Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder meer uitleg gegeven over de berekening van de transitiekansen voor 2L behandeling. De schatting is gebaseerd op de TTNT data voor alle patiënten, niet alleen de patiënten die progressed zijn. De volgende 2 stappen zijn genomen:

- Stap 1: de cumulatieve incidentiecurves (Figuur 6 hierboven) zijn omgezet naar inverse curves, om te bepalen hoeveel patiënten géén vervolgbehandeling nodig hadden (zie Figuur 7 hieronder).
- Stap 2: extrapolatie van de inverse curves met de exponentiele functie (zie Figuur 8 hieronder).

Figuur 7. Inverse curve TTNT

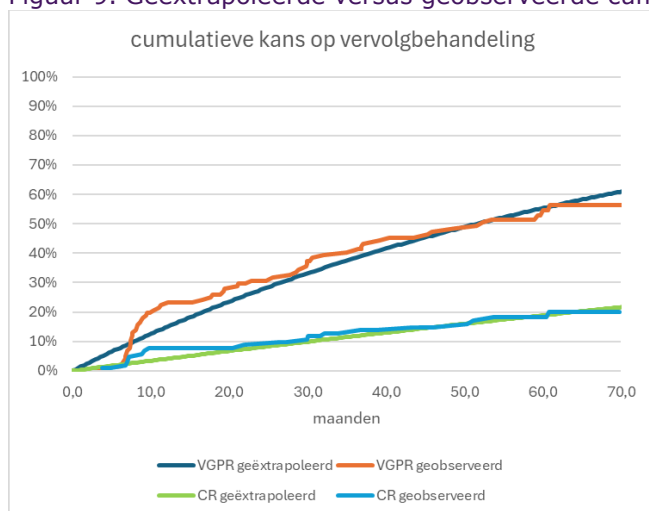


Figuur 8. Extrapolatie inverse curve TTNT - exponentieel



Daarnaast heeft de registratiehouder een overlay aangeleverd van de geëxtrapoleerde versus geobserveerde cumulatieve kans op vervolgbehandeling, zie figuur hieronder. Ten slotte heeft de registratiehouder een overzicht van het resulterende aantal patiënten per responscategorie per behandelarm die een 2L behandeling ontvangen aangeleverd in onderstaande tabel.

Figuur 9. Geëxtrapoleerde versus geobserveerde cumulatieve kans op vervolgbehandeling



Tabel 11. Aantal patiënten per responscategorie en behandelarm dat een 2L behandeling ontvangt in model

Responscategorie	DVCd	VCd
CR	209	63
VGPR	247	267
PR	127	231
NR	61	240

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenarioanalyse aangeleverd waarbij de 2L behandeling o.b.v. ANDROMEDA zijn berekend, zonder correctie voor de in NL beschikbare behandelingen. In totaal zou dit om 76 verschillende behandelcombinaties gaan, en de registratiehouder heeft aangegeven dat al deze mogelijke vervolgbehandelingen inbouwen een zeer ingrijpende verandering van het model zou vergen. Daarnaast zouden veel behandelingen of combinaties van behandelingen niet zijn geregistreerd, of niet vergoed in Nederland voor deze indicatie, ofwel betreft het behandelcombinaties waarvoor geen vaste behandelingschema's bekend zijn. De registratiehouder heeft daarom een pragmatische benadering gekozen om de vervolgbehandelingen in te bouwen. De vervolgbehandelingskosten zijn meegenomen op basis van de percentages van individuele componenten van vervolgbehandeling, waarbij geen onderscheid is gemaakt in welke behandelijn patiënten een vervolgbehandeling ontvingen. Daarmee zijn patiënten die meerdere lijnen van vervolgbehandelingen kregen ook geïncludeerd in deze percentages. Verder is aangenomen dat de vervolgbehandelingen 2 jaar zijn gegeven. Vervolgens is het gewogen gemiddelde berekend om de kosten te bepalen. Dit resulteert in dit scenario in 2L behandelkosten van: €148.931 voor Dara+ CyBorD en €224.470 voor CyBorD. Het scenario resulteert in incrementele kosten van €27.936 en een ICER van €20.433. In tabel hieronder worden de verdelingen weergegeven.

Tabel 12. Scenarioanalyse verdeling 2L vervolgbehandelingen

Vervolgbehandelingen	DVCd	VCd	Opmerking
Aantal patiënten die minimaal één vervolgbehandeling kregen	61	122	
ASCT	27,9%	22,1%	
Daratumumab	32,8%	67,2%	
Bortezomib	16,4%	33,6%	
Monoclonal antibodies	11,5%	3,3%	Niet bruikbaar in model
Ixazomib	4,9%	5,7%	
Venetoclax	8,2%	3,3%	
Carfilzomib	1,6%	3,3%	
Isatuximab	3,3%	2,5%	
Other neoplastic agents	0,0%	1,6%	Niet bruikbaar in model
Elotuzumab	0,0%	0,8%	
Selinexor	1,6%	0,0%	
Melfalan	41,0%	31,1%	
Cyclofosfamide	13,1%	19,7%	
Bendamustine	0,0%	1,6%	
Investigational antineoplastic drugs	1,6%	0,8%	Niet bruikbaar in model
Dexamethason	54,1%	67,2%	
Lenalidomide	27,9%	36,9%	
Pomalidomide	16,4%	22,1%	
Totale kosten	€148.931	€224.470	

Discussie 2L transitiekansen/kosten:

- Wanneer het Zorginstituut de geobserveerde (CSR) versus gemodelleerde % patiënten dat per behandelarm een vervolgbehandeling ontvangt probeert te vergelijken, komt dit niet helemaal overeen. Dit lijkt iets lager te zijn gemodelleerd dan geobserveerd in beide armen. Het verschil tussen de twee behandelarmen is daarnaast kleiner in het model t.o.v. de CSR.
- De pragmatische scenarioanalyse waarin de 2L behandelingskosten zijn gebaseerd op de ANDROMEDA studie, zonder correctie voor beschikbaarheid in de Nederlandse praktijk, leidt tot incrementele kosten van €27.936 en een ICER/QALY van €20.433. Dit pragmatisch uitgevoerde scenario lijkt echter een overschatting te geven van de 2L behandelkosten voornamelijk in de placebo arm. Er wordt namelijk aangenomen dat in beide armen patiënten 2 jaar behandeld worden met vervolgbehandelingen en er wordt geen onderscheid gemaakt tussen 2e en 3e lijn behandelingen. In de placebo arm leven patiënten korter en krijgen waarschijnlijk meerdere lijnen vervolgbehandeling, hierdoor is het waarschijnlijk dat de vervolgbehandelduur in de placebo arm korter is dan in de actieve arm. Hierdoor heeft het Zorginstituut geen vertrouwen in dit pragmatische scenario en wordt het buiten beschouwing gelaten.

3.2.1 Conclusie Zorginstituut

- De berekening van de transitiekansen voor de 2L behandeling is verduidelijkt door de registratiehouder. De geobserveerde versus gemodelleerde % patiënten die een vervolgbehandeling ontvangt lijkt niet helemaal overeen te komen. De modellering leidt echter tot een kleiner verschil in het % patiënten tussen de twee behandelarmen dat nog geen 2L behandeling heeft ontvangen dan geobserveerd. De aanpak van de registratiehouder lijkt daarmee niet optimistisch. Het Zorginstituut kan zich vinden in de modellering van de 2L behandeling.

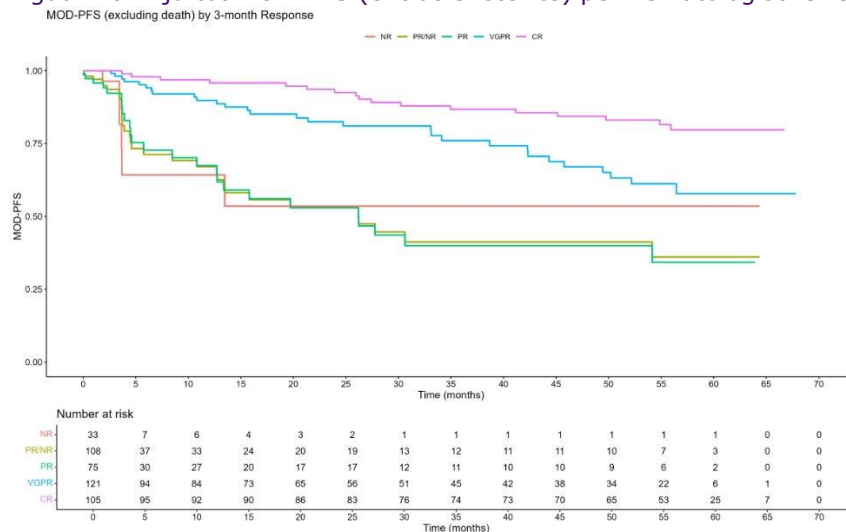
3.3 Inclusie gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen

De transitiekansen zijn gebaseerd op het eindpunt MOD-PFS (exclusief sterfte, gestratificeerd naar hematologische respons) op basis van de ANDROMEDA studie (FA, mediane follow-up 61,4

maanden). Hoewel eindstadium orgaanfalen hart- of nierfalen betreft, heeft de registratiehouder de transitiekansen gebaseerd op een breder eindpunt: MOD-PFS. Hier vallen ook hematologische progressie en ernstige orgaanverslechtering onder. De registratiehouder heeft aangegeven hiervoor te hebben gekozen omdat ten tijde van ontwikkeling van het model er te weinig events gerelateerd aan hart- of nierfalen waren waargenomen, maar het vanuit klinisch en zorggebruik perspectief belangrijk werd geacht om eindstadium orgaanfalen in het model te includeren als gezondheidstoestand. De registratiehouder geeft aan dat er hiermee een risico is op het overschatten van de transitiekansen naar eindstadium orgaanfalen, en heeft daarom een scenarioanalyse aangeleverd waarin deze gezondheidstoestand is geëxcludeerd uit het model. Uit de resultaten van deze scenarioanalyse blijkt dat deze gezondheidstoestand behoorlijke impact heeft op de resultaten van de analyse: incr. LYs van 1,49, incr. QALYs van 1,25, incr. kosten van €102.277 en een ICER/QALY van €82.037 (base case: incr. LY: 1,49; incr. QALYs: 1,37; incr. kosten: € 93.880; ICER/QALY: €68.666).

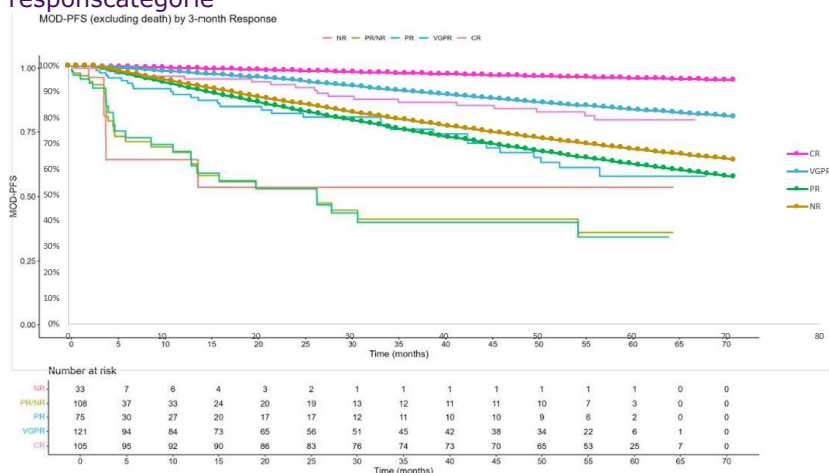
De registratiehouder heeft constante hazard rates berekend uit de curves in figuur hieronder en deze omgezet naar een kans per cyclus. In Tabel 5 en Tabel 6 in paragraaf 2.2 hierboven zijn de transitiekansen te vinden. Patiënten kunnen in elke cyclus vanuit de andere gezondheidstoestanden overgaan op gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen.

Figuur 10. Tijd tot MOD-PFS (exclusief sterfte) per hematologische respons - FA

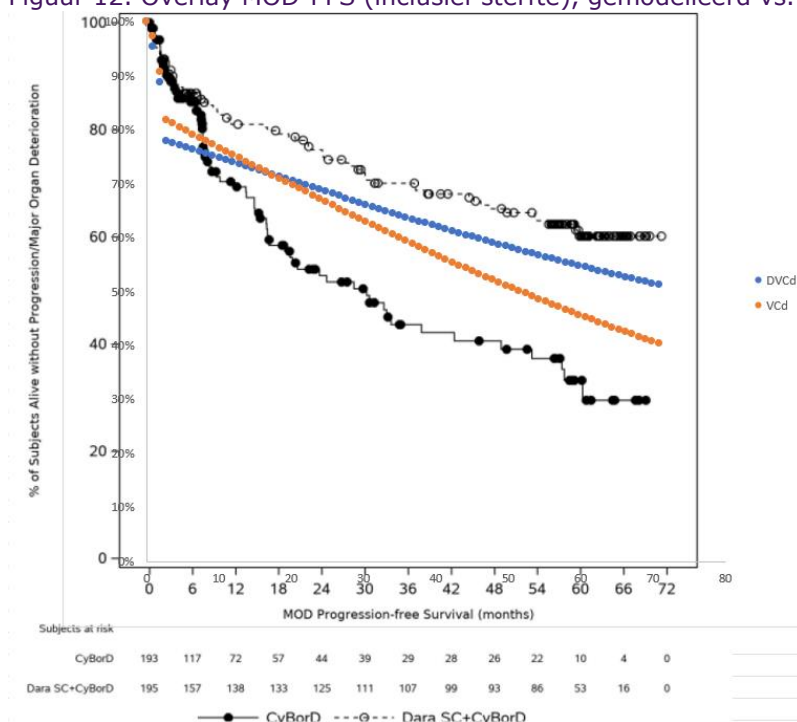


Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder extra info gegeven over de berekening van de transitiekansen voor eindstadium orgaanfalen. Zo heeft de registratiehouder een overlay aangegeven per behandelrespons (MOD-PFS exclusief sterfte) en per behandelarm (MOD-PFS inclusief sterfte) (zie Figuur 11 en Figuur 12 hieronder). Uit deze figuren blijkt dat de modellering totaal niet aansluit bij de geobserveerde data. De registratiehouder geeft aan dat dit waarschijnlijk het gevolg is van de stratificering die is toegepast op de maandelijkse kans op MOD-PFS per behandelrespons, waarin rekening is gehouden met het aantal patiënten dat vanuit 1L Tx, Off Tx/FDT of 2L Tx een MOD-PFS event zouden krijgen.

Figuur 11. Overlay MOD-PFS (exclusief sterfte), gemodelleerd vs. geobserveerd per responscategorie

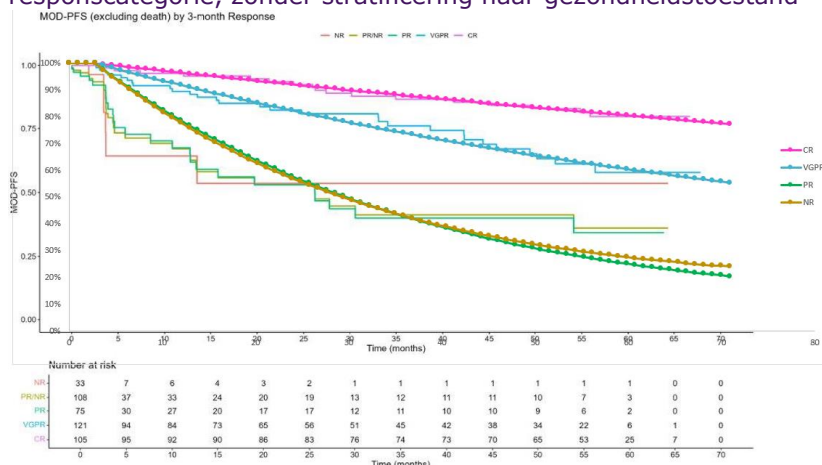


Figuur 12. Overlay MOD-PFS (inclusief sterfte), gemodelleerd vs. geobserveerd per behandelarm

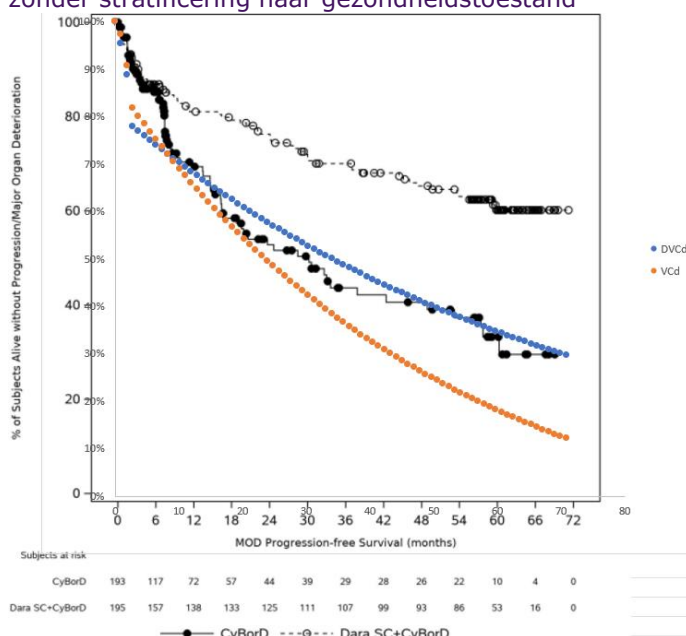


De registratiehouder heeft ook de overlays aangeleverd wanneer er geen rekening wordt gehouden met het aantal patiënten dat per gezondheidstoestand een MOD-PFS event krijgt. Zie Figuur 13 en Figuur 14 hieronder. De registratiehouder concludeert dat dit een betere fit is op de studiedata (per behandelrespons, Figuur 13) en een mogelijk accuratere benadering. De registratiehouder heeft er daarom voor gekozen om deze transitiekansen in de base case toe te passen, en de initiële transitiekansen in een scenarioanalyse te laten zien. De registratiehouder geeft toe dat deze benadering leidt tot meer MOD-PFS events in beide behandelarmen wanneer ook sterfte mee wordt genomen, maar vindt de curves wel meer in lijn met de studiedata (zie Figuur 14).

Figuur 13. Overlay MOD-PFS (exclusief sterfte), gemodelleerd vs. geobserveerd per responscategorie, zonder stratificering naar gezondheidstoestand



Figuur 14. Overlay MOD-PFS (inclusief sterfte) gemodelleerd vs. geobserveerd per behandelarm, zonder stratificering naar gezondheidstoestand



Verder heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut inzicht gegeven in het samengesteld eindpunt MOD-PFS: uit ANDROMEDA FA blijkt dat ongeveer 12% van de MOD-PFS events (exclusief overlijden) te maken had met orgaanfalen, de rest ging om progressieve ziekte. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse aangeleverd waarin de kosten en utiliteiten van de gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen hierop zijn aangepast. Volgens de registratiehouder zijn de kosten in dit scenario met 88% gereduceerd, en zijn de utiliteiten ook aangepast (een gewogen gemiddelde utiliteit van: 0,698). De gewogen gemiddelde utiliteit voor eindstadium orgaanfalen voor dit scenario is als volgt berekend: 12% utiliteit eindstadiumorgaanfalen: 0,5 (zie paragraaf 3.5), en 88% utiliteit progressieve ziekte: 0,725. Het resultaat van dit scenario is weergegeven in tabel hieronder.

Tabel 13. Resultaten scenarioanalyse kosten utiliteiten eindstadium orgaanfalen

	Incr. LY	Incr. QALY	Incr. costs	ICER/QALY	ICER/LY
Base case	1,49	1,37	€93.880	€68.666	€63.162
Scenario Kosten en utiliteiten eindstadium orgaanfalen gecorrigeerd voor 12% orgaanfalen	1,49	1,24	€102.887	€83.038	€69.222

Discussie MOD-PFS:

- De registratiehouder heeft de transitiekansen voor eindstadium orgaanfalen in de basecase aangepast naar de berekeningen waarbij geen rekening wordt gehouden met het aandeel patiënten dat per gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen event krijgt. Hoewel dit iets beter lijkt te fitten op de geobserveerde data, is dit nog steeds matig gemodelleerd (zie figuren hierboven). Het wijzigen van de transitiekansen van eindstadium orgaanfalen naar de huidige base case lijkt echter weinig impact te hebben op de resultaten van de analyse (zie Tabel 14 hieronder). Verder heeft de beroepsgroep aangegeven het klinisch plausibel te vinden dat er een constante transitiekans wordt aangenomen voor eindstadium orgaanfalen, en zoals eerder benoemd, zijn de uitkomsten van het model klinisch plausibel volgens de beroepsgroep (de Dara+CyBorD arm heeft minder progressie naar 2L en eindstadium orgaanfalen).

Tabel 14. Base case en scenario transitiekansen

	Incr. LYs	Incr. QALYs	Incr. costs	ICER/QALY	ICER/LY
Base case	1,49	1,37	€93.880	€68.666	€63.162
Transitiekansen eindstadium orgaanfalen- rekening houdend met het aandeel patiënten dat per gezondheidstoestand een MOD-PFS event had	1,49	1,40	€96.547	€69.180	€64.956

3.3.1 Conclusie Zorginstituut

De transitiekans voor eindstadium orgaanfalen is gebaseerd op het samengesteld eindpunt MOD-PFS. Uit de klinische data blijkt dat ongeveer 12% van de MOD-PFS events (exclusief overlijden) te maken had met orgaanfalen, de rest ging om progressieve ziekte. Het Zorginstituut is het daarom niet eens met de kosten en utiliteiten van eindstadium orgaanfalen in de basecase. Aangezien maar 12% van de gevallen daadwerkelijk orgaanfalen betreft, hoort hiervoor volgens het Zorginstituut in de basecase gecorrigeerd voor te worden in plaats van in een scenarioanalyse. Volgens het Zorginstituut hoort deze scenarioanalyse daarom de basecase te zijn. Dit is wel met de mogelijke onzekerheid dat het percentage orgaanfalen over tijd kan variëren. De registratiehouder heeft geen data aangeleverd over het verloop van die 12% over tijd en dus kan het Zorginstituut zich vinden in het gebruik van die 12%.

3.4 Derdelijnsbehandeling (scenario)

In de base case is slechts één vervolgbehandelingslijn meegenomen. De registratiehouder onderbouwt deze keuze o.b.v. real world data en dat in de ANDROMEDA studie de meeste patiënten slechts één lijn van vervolgbehandeling kregen (dara: 70,5%; comparator: 50,8%). De registratiehouder geeft aan dat volgens de beroepsgroep ruim 50% van de patiënten een derdelijnsbehandeling ontvangt, maar dat data hierover ontbreekt. Dit is volgens de registratiehouder de reden dat het niet is geïncludeerd in de base case, maar wel in scenarioanalyses meegenomen. De verdeling van derdelijnsbehandelingen is gebaseerd op de NICE beoordeling, en vervolgens aangepast n.a.v. Nederlandse klinisch expert input. De aanname voor 3^e lijnsbehandeling is:

- Na daratumumab:
 - o 20% Rd
 - o 10% melfalan-dex
 - o 70% Pd
- Na comparator:
 - o 10% Rd
 - o 20% melfalan-dex
 - o 80% Pd

Zoals eerder benoemd, blijkt uit de ANDROMEDA studiedata dat van de patiënten die een vervolgbehandeling heeft ontvangen, 29,5% een derdelijnsbehandeling krijgt na daratumumab en 49,2% na comparator.

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder extra uitleg gegeven over de modellering van de derdelijnsbehandeling in de scenario's. Dit is gemodelleerd door de 3L behandelkosten te berekenen op basis van de verdeling hierboven per behandelarm, en dit vervolgens te vermenigvuldigen met het % patiënten dat per behandelarm een 3^e lijns vervolgbehandeling ontvangt (scenario 1: 50% voor beide behandelarmen; scenario 2: 29,5% voor DVCd, 49,2% voor VCd). De resulterende kosten per behandelarm zijn vervolgens opgeteld met de 2L behandelkosten om tot het totaal aan vervolgbehandelingskosten te komen. Deze resulterende totale kosten zijn vervolgens toegepast in het Markov model als one-off kosten zodra patiënten in de 2L Tx gezondheidstoestand terechtkomen. De volgende scenarioanalyses zijn uitgevoerd:

- Scenario 1: 50% derdelijnsbehandeling in beide behandelarmen, zoals aangegeven door ZIN.
- Scenario 2: 29,5% derdelijnsbehandeling na DVCd, 49,2% na VCd, in lijn met de percentages uit ANDROMEDA.

De resultaten van deze scenarioanalyses worden weergegeven in tabel hieronder:

Scenario	Incr. LY	Incr. QALY	Incr. costs	ICER/QALY	ICER/LY
32a. Derdelijnsbehandelingen - 50% krijgt een derdelijnsbehandeling in beide behandelarmen	1,49	1,37	€ 83.835	€ 61.318	€ 56.403
32b. Derdelijnsbehandelingen – 29.5% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 49.2% na VCd (conform ANDROMEDA FA)	1,49	1,37	€ 76.952	€ 56.284	€ 51.772

Discussie:

- Voor consultatie waren er nog 2 andere 3L scenarioanalyses beschreven door de registratiehouder, maar daar ontbraken de resultaten van. Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder om uitleg. De registratiehouder heeft uitgelegd dat deze tekst uit de initiële indiening (2024) was, maar o.b.v. de finale data deze 2 scenarioanalyses niet realistisch zijn en daarom niet zijn uitgevoerd voor de huidige beoordeling.
- Het is onduidelijk welk scenario het meest representatief is voor de NLse klinische praktijk aangezien de klinische experts hebben aangegeven niet te weten wat het % patiënten is dat een derdelijnsbehandeling ontvangt, en welke derdelijnsbehandelingen worden ingezet in de NLse praktijk.

3.4.1 Conclusie Zorginstituut

Het Zorginstituut merkt op dat er veel onduidelijkheid is rondom de derdelijnsbehandelingskosten. Wel zijn derdelijnsbehandelingen in de studie voorgekomen en zijn waarschijnlijk ook de effecten meegenomen. De kosten lijken echter veel onzekerheid te brengen. Het scenario waarbij het percentage patiënten dat een 3^e lijns behandeling krijgt in lijn met ANDROMEDA heeft de meeste invloed op de resultaten (ICER/QALY: €56.284). De registratiehouder geeft echter aan dat de 3L behandelingskosten zeer onzeker zijn, en daarom ook niet in eerste instantie geïmplementeerd waren in het model maar later op verzoek van het Zorginstituut geïmplementeerd als scenarioanalyse (tijdens initiële beoordeling). Verder geeft de registratiehouder aan dat scenario 2 nu wel beter onderbouwd is dan scenario 1 vanwege de ANDROMEDA studiedata die voorhanden is. Echter, de registratiehouder heeft de 3^e lijnsbehandelkosten niet gebaseerd op de behandelingen die in de studie zijn gegeven, maar op de literatuur en aannames. Het is onduidelijk welke behandelingen in de 3^e lijn worden gegeven en de berekening van de 3^e lijns behandelkosten zijn gebaseerd op aannames i.p.v. de behandelingen in de studie. Daarbij lijkt op basis van de resultaten van de scenarioanalyses dat de aannames in de base case conservatief zijn. Het Zorginstituut kan zich in deze specifieke context vinden om de 3L behandelingen niet in de base case op te nemen.

3.5 Nieuwe punten

Mantelzorgkosten

Het model houdt onder andere ook rekening met mantelzorgkosten. Hiervoor is een studie van Rifkin et al. (2020) [1] als uitgangspunt gebruikt. 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. (2014).[2] In deze studie in de VS werd het aantal uur gespendeerd 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 hieronder. Volgens de registratiehouder had de beroepsgroep tijdens de initiële beoordeling aangegeven dat zij de berekende mantelzorgkosten realistisch vinden.

Tabel 15. Mantelzorgkosten

Gezondheidstoestand	Kosten per cyclus
1L Tx	€ 114.70
Off Tx/FDT	€ 114.70
2L Tx	€ 806.99
Eindstadium Orgaanfalen	€ 806.99

Het Zorginstituut had nog meerdere vragen aan de registratiehouder over de mantelzorgkosten. Zo kon het Zorginstituut zich niet vinden in de aanname dat de mantelzorguren in de 2L Tx en eindstadium orgaanfalen gezondheidstoestanden gelijk zijn. Dit komt ook niet overeen met de kwaliteit van leven. Voor 2L Tx is de kwaliteit van leven gelijk aan 1L Tx, terwijl de kwaliteit van leven in eindstadium orgaanfalen veel lager is. Er kan verwacht worden dat patiënten in eindstadium orgaanfalen zich in een klinisch slechtere toestand bevinden. Volgens het Zorginstituut is het klinisch plausibeler om voor 2L Tx uit te gaan van dezelfde mantelzorguren als 1L Tx. Het Zorginstituut had daarom de registratiehouder verzocht om in de basecase analyse het aantal uren mantelzorg gelijk te zetten voor de gezondheidstoestanden 1L Tx en 2L Tx.

De registratiehouder heeft de mantelzorguren bij de beroepsgroep nagevraagd. Op basis van de input van de beroepsgroep, heeft de registratiehouder een scenarioanalyse aangeleverd met inputs voor mantelzorgkosten in onderstaande tabel.

Tabel 16. Input mantelzorgkosten scenarioanalyse

Gezondheidstoestand	Uren/cyclus	Kosten/cyclus
1L Tx	10	€201,75
Off Tx/FDT	10	€201,75
2L Tx	10	€201,75
Eindstadium orgaanfalen	40	€806,99

De resultaten van deze scenarioanalyse zijn hieronder weergegeven.

Tabel 17. Resultaten scenarioanalyse mantelzorgkosten

	Incr. LYs	Incr. QALYs	Incr. costs	ICER/QALY	ICER/LY
Base case	1,49	1,37	€93.880	€68.666	€63.162
Scenarioanalyse mantelzorgkosten	1,49	1,37	€98.378	€71.955	€66.187

Conclusie mantelzorgkosten:

De registratiehouder heeft de aanpassingen van mantelzorgkosten als scenarioanalyse aangeleverd. Deze scenarioanalyse is gebaseerd op input van de beroepsgroep. Hieruit blijkt dat ook de beroepsgroep het klinisch plausibel vindt dat de mantelzorguren in 2L Tx gelijk zijn aan de 1L Tx, in plaats van aan eindstadium orgaanfalen. Volgens het Zorginstituut had dit de base case moeten zijn. Daarbij geldt de kanttekening dat dit scenario nog een onderschatting zal zijn, omdat hierbij ook niet is gecorrigeerd voor 12% orgaanfalen.

Utiliteiten 2L Tx en eindstadium orgaanfalen gezondheidstoestanden

Het Zorginstituut vindt het niet klinisch plausibel dat de initiële respons invloed heeft op de kwaliteit van leven van een patiënt in 2L Tx en eindstadium orgaanfalen. Dit is echter nu wel zo gemodelleerd. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht de kwaliteit van leven van deze gezondheidstoestanden gelijk te trekken voor alle respons categorieën.

De registratiehouder heeft na consultatie i.p.v. een disutiliteit voor eindstadium orgaanfalen, de basecase aangepast naar een utiliteit van 0,5. Voor de 2L Tx gezondheidstoestand heeft de registratiehouder geen wijzigingen aangebracht. Dit betekent dat de kwaliteit van leven van patiënten in de 2L Tx gezondheidstoestand blijft afhangen van de eerder behaalde respons. De registratiehouder heeft dit gevalideerd met een klinisch expert, die het plausibel vindt dat de kwaliteit van leven gelijk blijft in de 2L Tx.

Conclusie utiliteiten:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de wijzigingen van de utiliteiten in de base case.

4 Resultaten

4.1 Ziektelast

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is de ziektelast berekend voor de patiëntengroep in de huidige situatie (zie **tabel 15**). Omdat de ziektelast tussen de 0,41 en 0,7 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY relevant bij deze beoordeling.

Tabel 15: Berekening ziektelast

Proportional shortfall initiële beoordeling (2024)	0,71
Herbeoordeling	
Resterende QALYs met standaardbehandeling	7,27
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	15,13
Absoluut QALY-verlies (<i>fair innings</i>)	7,86
Proportional shortfall (herbeoordeling)	0,52

Discussie:

Het verschil in ziektelast tussen initiële beoordeling (2024) en herbeoordeling kan worden verklaard door het aantal resterende QALYs met standaardbehandeling. In de initiële beoordeling werd gebruikgemaakt van *real world evidence* voor de schatting van de lange termijn overleving. Dit resulteerde in een 5-jaarsoverleving dat ruim 20% lager (voor beide behandelarmen) lag dan blijkt uit de resultaten van de ANDROMEDA studie. Bij de herbeoordeling is gebruik gemaakt van de ANDROMEDA studie data voor het modelleren van de overleving op de lange termijn. Daarmee zijn de resterende QALYs met standaardbehandeling hoger, en de ziektelast lager.

4.2 Totale en incrementele effecten

Behandeling met daratumumab resulteert in een winst van 1,59 levensjaren en 1,39 QALYs ten opzichte van behandeling met van comparator (zie **tabel 16**).

Tabel 16: Totale en incrementele effecten (met 1,5% discontering en zonder discontering)

	Dara+CyBorD	CyBorD	Vershil
Initiële beoordeling (2024) - discontering 1,5%			
Levensverwachting (in jaren)	7,12	5,48	1,64
QALY's	5,32	3,98	1,34
Herbeoordeling - discontering 1,5%			
Levensverwachting (in jaren)	11,97	10,49	1,49
QALY's	7,83	6,46	1,37
Herbeoordeling - discontering 0%			
Levensverwachting (in jaren)	13,77	11,93	1,83
QALY's	8,90	7,27	1,63

Tabel 18. Totale QALYs per gezondheidstoestand per behandelarm (discontering 1,5%)

Gezondheidstoestand	Dara+CyBorD	CyBorD	Vershil
Initiele beoordeling (2024) - 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
Herbeoordeling - discontering 1,5%			
1L Tx	0,32	0,27	0,05
Off Tx/FDT	3,44	1,66	1,79
2L Tx	1,48	1,61	-0,12
Eindstadium Orgaanfalen	2,59	2,93	-0,34
Herbeoordeling - discontering 0%			
1L Tx	0,32	0,27	0,05
Off Tx/FDT	3,75	1,78	1,98
2L Tx	1,69	1,74	-0,05
Eindstadium Orgaanfalen	3,14	3,48	-0,34

Tabel 19. Totale QALYs per gezondheidstoestand en responscategorie - herbeoordeling (discontering 1,5%)

Resultaat	Dara+CyBorD	CyBorD	Vershil
CR Totaal	4,28	1,29	3,00
1L Tx	0,12	0,04	0,08
Off Tx/FDT	2,64	0,79	1,85
2L Tx	0,64	0,19	0,45
Eindstadium Orgaanfalen	0,88	0,26	0,61
VGPR Totaal	2,45	2,62	-0,17
1L Tx	0,13	0,11	0,02
Off Tx/FDT	0,80	0,86	-0,07
2L Tx	0,48	0,52	-0,04
Eindstadium Orgaanfalen	1,04	1,13	-0,09
PR Totaal	0,81	1,45	-0,64
1L Tx	0,04	0,05	-0,01
Off Tx/FDT	0,00	0,00	0,00
2L Tx	0,26	0,47	-0,21
Eindstadium Orgaanfalen	0,51	0,93	-0,42
NR Totaal	0,28	1,10	-0,82
1L Tx	0,02	0,07	-0,05
Off Tx/FDT	0,00	0,00	0,00
2L Tx	0,11	0,43	-0,32
Eindstadium Orgaanfalen	0,15	0,60	-0,45

4.3 Totale en incrementele kosten

De totale geneesmiddelenkosten van Dara+CyBorD bedragen in totaal €127.447 per patiënt. Wanneer CyBorD gebruikt wordt, dan bedragen de totale geneesmiddelenkosten €8.408. De totale maatschappelijke kosten bedragen €314.107 bij Dara+CyBorD en €220.227 bij CyBorD (zie **tabel 17**). Dit betekent dat het gebruik van Dara+CyBorD resulteert in meerkosten van €

93.880 per patiënt gedurende de resterende levensloop. Dit verschil in kosten wordt met name gedreven door de geneesmiddelenkosten.

Tabel 17: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van daratumumab versus comparator, discontering 4%

Kostencategorieën	Dara+CyBorD	CyBorD	Vershil
Initiele beoordeling (2024)			
Kosten binnen de 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
Herbeoordeling			
Kosten binnen gezondheidszorg	€ 248.642	€ 148.123	€ 100.520
• 1L Geneesmiddelenkosten	€ 127.447	€ 8.408	€ 119.040
• 1L toedieningskosten	€ 4.594	€ 1.508	€ 3.087
• Co-medicatiekosten	€ 255	€ 64	€ 192
• Kosten zorggebruik	€ 21.027	€ 18.887	€ 2.140
• Kosten bijwerkingen	€ 988	€ 738	€ 250
• 1L monitoringskosten	€ 2.975	€ 1.728	€ 1.247
• Kosten vervolgbehandelingen	€ 25.447	€ 40.776	-€ 15.329
• Kosten orgaanfalen	€ 62.910	€ 73.145	-€ 10.235
• Kosten levenseinde	€ 2.999	€ 2.870	€ 129
Patiënt- en familiekosten	€ 65.465	€ 72.105	-€ 6.639
Totale kosten (verdisconteerd)	€ 314.107	€ 220.227	€ 93.880

4.4 Kosteneffectiviteit

De ICER van de base case analyse van de registratiehouder bedraagt €68.666 per gewonnen QALY (zie **tabel 18**).

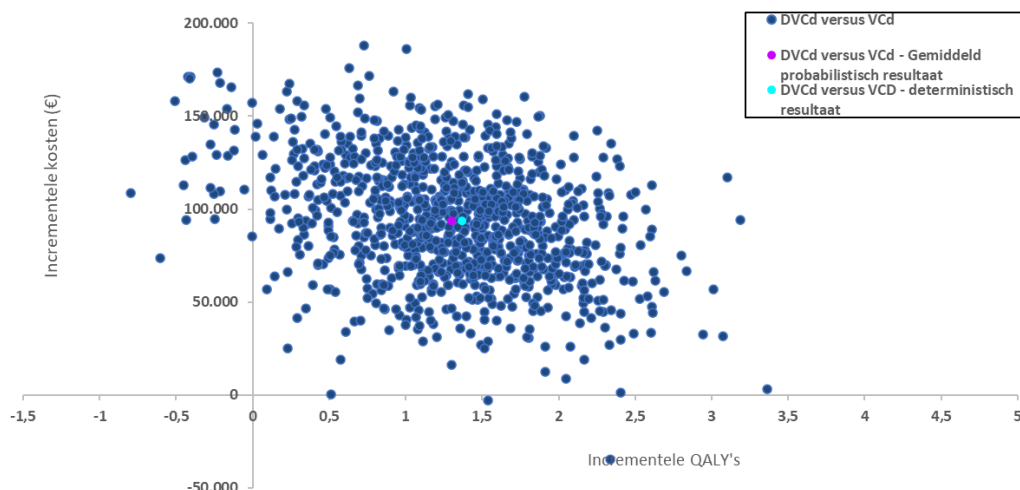
Tabel 20. Verdisconteerde en niet-verdisconteerde ICERs

	ICER
Initiele beoordeling (2024)	
Incrementele kosten per gewonnen QALY (verdisconteerd)	€69.747
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (verdisconteerd)	€56.798
Herbeoordeling	
Incrementele kosten per gewonnen QALY (verdisconteerd)	€ 68.666
Incrementele kosten per gewonnen QALY (niet-verdisconteerd)	€ 62.030
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (verdisconteerd)	€ 63.162
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (niet-verdisconteerd)	€ 55.260

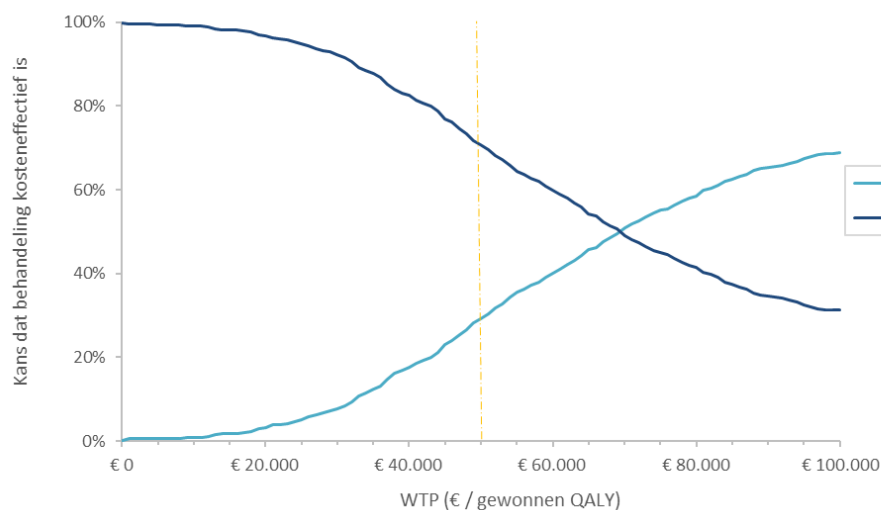
In **figuur 5 en 6** zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven. De CE-plane laat zien dat er een veel spreiding is in de incrementele kosten en effecten. Het grootste deel van de iteraties valt in het **noordoostelijke** kwadrant. Op basis van de probabilistische analyse bedraagt de ICER €72.331 per gewonnen QALY.

In de CEAC is te zien dat bij de geldende referentiewaarde van €50.000 de kans dat daratumumab kosteneffectief is 29% is.

Figuur 5: CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 6: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

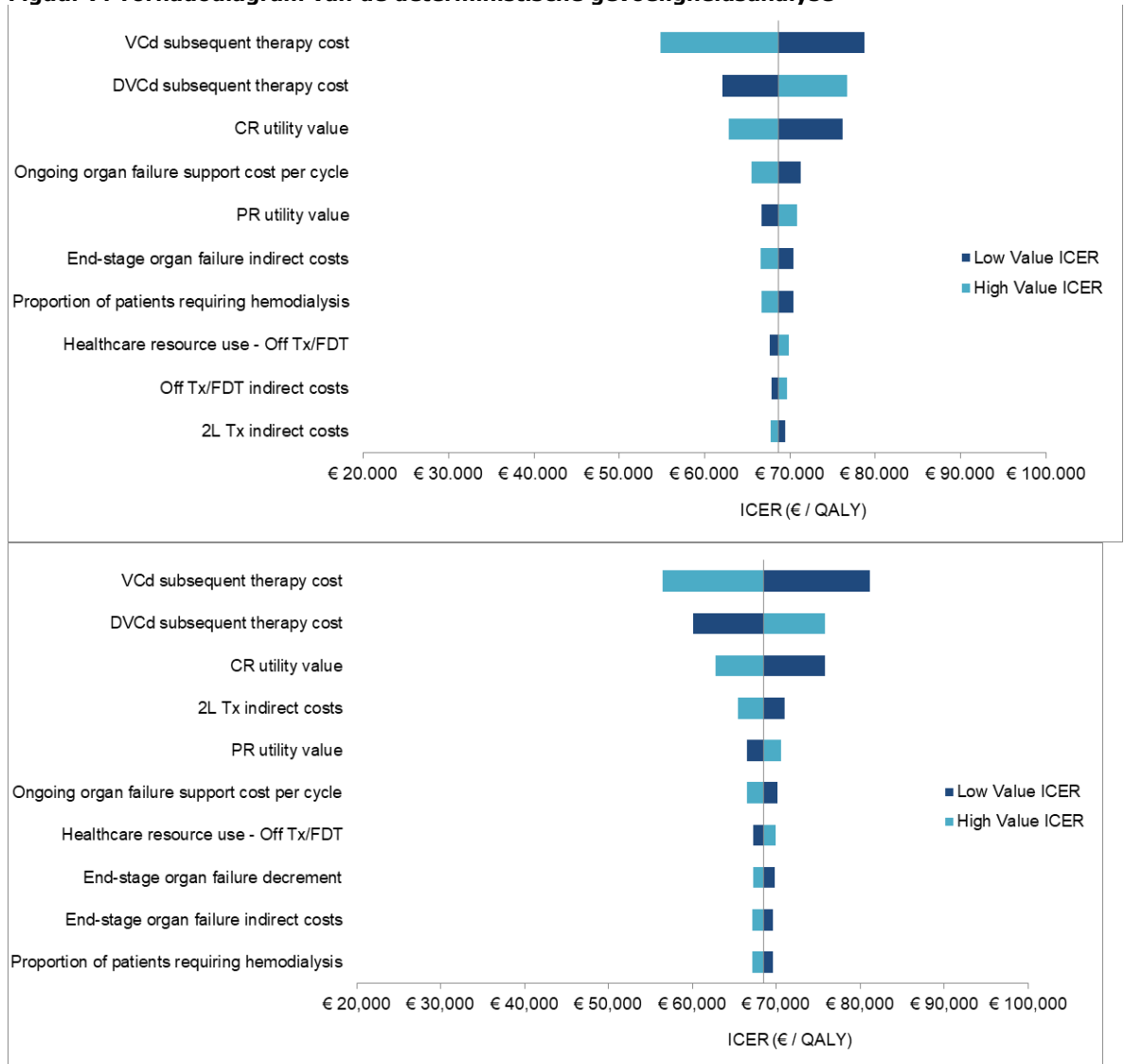


4.5 Onzekerheidsanalyses

4.5.1 Deterministische onzekerheidsanalyse

In de bijlage is een overzicht van de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. In **figuur 7** zijn de resultaten weergegeven van 10 variabelen die de meeste invloed hebben op de ICER. De vervolgbehandelingskosten en de utiliteit van CR hebben de meeste invloed op de ICER.

Figuur 7: Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse



4.5.2 Scenarioanalyses

Tabel 19 vermeldt een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses. De scenario's waarin andere extrapolaties worden gekozen voor de OS van de verschillende respons categorieën resulteren in een variatie van de LY's van 1,26-1,50, de QALY's van 1,29-1,37 en de ICER/QALY van €68.426-€71.697. Dit betreffen scenario's van de volgens de registratiehouder klinisch plausibele alternatieve extrapolatiecurves. Het scenario waarin de patiënten de decision tree na 6 maanden verlaten resulteert in iets hogere incrementele LY's en QALY's t.o.v. de base case en een ICER van € 59.467/QALY. Na 6 maanden bereikten een groter aandeel patiënten in de daratumumab een diepere hematologische respons vergeleken met de comparator arm. Het scenario waarin de gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen wordt geëxcludeerd, resulteerde in een daling van de incrementele QALY's naar 1,25 en een stijging van de ICER naar €82.037, en geen verandering op de incrementele LY's. Volgens de registratiehouder wordt dit verklaard doordat meer patiënten in de controle arm de gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen bereiken. De twee scenario's waarin de kosten van derdelijnsbehandeling zijn meegenomen resulteren in ICERs van € 61.318/QALY en € 56.284/QALY.

Tabel 19: Resultaten scenarioanalyses

Parameter	Incrementeel			ICER	
	LY's	QALY's	Kosten	€/QALY	€/LY
Base case	1,49	1,37	€ 93.880	€ 68.666	€ 63.162

Parameter	Incrementeel			ICER	
	LY's	QALY's	Kosten	€/QALY	€/LY
1a. Tijdshorizon – 10 jaar	0,42	0,57	€ 86.285	€ 150.878	€ 205.862
1b. Tijdshorizon – 20 jaar	1,20	1,20	€ 90.427	€ 75.656	€ 75.156
1c. Tijdshorizon – 30 jaar	1,48	1,36	€ 93.750	€ 68.783	€ 63.447
2a. Behandelduur – Gemiddelde ANDROMEDA	1,49	1,36	€ 79.159	€ 58.079	€ 53.257
2b. Behandelduur – Mediaan ANDROMEDA	1,49	1,37	€ 91.727	€ 67.091	€ 61.713
3. Modelleren van lange termijn OS van CR-VGPR-PR op basis van hazard ratio's	1,44	1,34	€ 93.133	€ 69.757	€ 64.844
4. Decision tree exit – Na 6 maanden	1,64	1,56	€ 92.810	€ 59.467	€ 56.566
5. Leeftijdsafhankelijke utiliteiten – op basis van Ara & Brazier	1,49	1,26	€ 93.880	€ 74.615	€ 63.162
6. 1L toedieningskosten – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 90.794	€ 66.408	€ 61.085
7. Co-medicatie kosten – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 93.689	€ 68.526	€ 63.033
8. Kosten van bijwerkingen – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 93.631	€ 68.483	€ 62.994
9. Ziekte monitoring kosten – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 92.634	€ 67.754	€ 62.323
10. 2L geneesmiddelenkosten – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 109.210	€ 79.878	€ 73.475
11. Kosten Eindstadium Orgaanfalen – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 104.084	€ 76.129	€ 70.027
12. Kosten zorggebruik – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 91.740	€ 67.101	€ 61.722
13. Kosten van levenseinde – Geëxcludeerd	1,49	1,37	€ 93.751	€ 68.571	€ 63.075
14. Indirecte medische kosten – Geïnccludeerd	1,49	1,37	€ 101.298	€ 74.091	€ 68.152
15. Perspectief – Gezondheidszorg	1,49	1,37	€ 100.520	€ 73.522	€ 67.629
16. Utiliteit VGPR gelijkgesteld aan CR	1,49	1,36	€ 93.880	€ 68.866	€ 63.162
17. Exclusie Eindstadium Orgaanfalen uit het model – transitiekansen en mortaliteitskansen eindstadium orgaanfalen op 0	1,49	1,25	€ 102.277	€ 82.037	€ 68.811
18. Kans om met een PR op 3 maanden op 1L Tx te blijven tot 6 maanden	1,45	1,35	€ 93.394	€ 69.363	€ 64.582
19. 2L geneesmiddelenkosten - Geïnccludeerd op basis van HOVON validatie van huidige Nederlandse klinische praktijk	1,49	1,37	€ 80.682	€ 59.012	€ 54.282
20. OS extrapolatie CR - Gompertz	1,47	1,35	€ 93.640	€ 69.228	€ 63.877
21. OS extrapolatie CR – log-logistisch	1,46	1,35	€ 93.573	€ 69.317	€ 64.030
22. OS extrapolatie VGPR – log-logistisch	1,49	1,37	€ 93.913	€ 68.529	€ 62.947
23. OS extrapolatie VGPR – exponentieel	1,49	1,37	€ 93.828	€ 68.476	€ 62.902
24. OS extrapolatie VGPR – Weibull	1,50	1,37	€ 94.004	€ 68.426	€ 62.751
25. OS extrapolatie VGPR – gamma	1,50	1,37	€ 94.036	€ 68.429	€ 62.741
26. OS extrapolatie PR – log-logistisch	1,43	1,34	€ 92.776	€ 69.335	€ 65.014
27. OS extrapolatie PR – exponentieel	1,32	1,29	€ 90.815	€ 70.642	€ 68.727
28. OS extrapolatie PR – lognormaal	1,32	1,29	€ 90.805	€ 70.578	€ 68.620
29. OS extrapolatie NR – lognormaal	1,26	1,25	€ 89.609	€ 71.697	€ 70.985
30. OS extrapolatie NR – Weibull	1,41	1,33	€ 92.413	€ 69.677	€ 65.645
31. Startleeftijd patiënten in het model op basis van ANDROMEDA	1,90	1,61	€ 97.143	€ 60.235	€ 51.179
32a. Derdelijnsbehandelingen - 50% krijgt een derdelijnsbehandeling in beide behandelarmen	1,49	1,37	€ 83.835	€ 61.318	€ 56.403
32b. Derdelijnsbehandelingen – 29.5% krijgt een derdelijnsbehandeling na DVCd, 49.2% na VCd (conform ANDROMEDA FA)	1,49	1,37	€ 76.952	€ 56.284	€ 51.772

Parameter	Incrementeel			ICER	
	LY's	QALY's	Kosten	€/QALY	€/LY
33. Disutiliteit eindstadium orgaanfalen - gelijkgesteld aan 2L Tx disutiliteit (from IA)	1,49	1,37	€ 93.880	€ 68.666	€ 63.162
34. Behandelduur tweedelijsbehandeling – op basis van realistische praktijkinschatting HOVON	1,49	1,37	€ 88.662	€ 64.849	€ 59.651
35a. Kosten tweedelijsbehandeling – reductie met 10%	1,49	1,37	€ 95.413	€ 69.787	€ 64.193
35b. Kosten tweedelijsbehandeling – reductie met 20%	1,49	1,37	€ 96.946	€ 70.908	€ 65.224
35c. Kosten tweedelijsbehandeling – reductie met 30%	1,49	1,37	€ 98.479	€ 72.030	€ 66.256
36. Combinatie van scenario 22 en scenario 26 (log-logistische OS-extrapolatie curves voor VGPR en PR)	1,43	1,34	€ 92.808	€ 69.194	€ 64.782
37. Kosten tweedelijsbehandeling - Op basis van ANDROMEDA, zonder correctie voor NL klinische praktijk	1,49	1,37	€ 27.936	€ 20.433	€ 18.795
38. Transitiekansen eindstadium orgaanfalen - rekening houdend met het aandeel patiënten dat per gezondheidstoestand een MOD-PFS event had	1,49	1,40	€ 96.547	€ 69.180	€ 64.956
39. Kosten en utiliteiten eindstadium orgaanfalen - Reductie kosten eindstadium orgaanfalen met 88%, gewogen utiliteit van orgaanfalen en progressieve ziekte	1,49	1,24	€ 102.887	€ 83.038	€ 69.222
40. Mantelzorgkosten - mantelzorgkosten gebaseerd op input HOVON MWG	1,49	1,37	€ 98.378	€ 71.955	€ 66.187

5 Discussie en conclusie

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of a) de drie cruciale kritiekpunten tijdens de initiële FE-beoordeling (2024) voldoende zijn aangepast, b) de wijzigingen van de lange termijn OS schattingen van de registratiehouder in de voorliggende, nieuwe FE-analyse (2025) berusten op nieuwe gegevens en of c) deze wijzigingen valide zijn. Elke aanpassing wordt hier achtereenvolgens behandeld.

1. Afwijking gemodelleerde resultaten van de klinische resultaten: Een cruciale kritiekpunt in de initiële beoordeling (2024) was het verschil in geschatte overleving tussen de ANDROMEDA studie en het model van de registratiehouder. Er is nu, zoals het Zorginstituut had verzocht, gebruik gemaakt van de ANDROMEDA studie data (finale analyse, mediane follow-up 61,4 maanden) om de lange termijn schattingen van de OS te modelleren. De 5-jaars OS schattingen in het model komen nu overeen met de ANDROMEDA studie. Het Zorginstituut vindt dit kritiekpunt nu voldoende opgelost; zie paragraaf 3.1.

2. Off-label gebruik daratumumab in de tweede lijn in de huidige Nederlandse praktijk praktijk: Een ander cruciaal kritiekpunt in de initiële beoordeling (2024) was dat behandelkosten van daratumumab in de tweede lijn wel volledig werden verrekend, maar de gezondheidseffecten bijna niet werden meegenomen. Er is nu gebruik gemaakt van de ANDROMEDA studie voor de lange termijn schattingen van de OS, wat meer in lijn is met de inzet van daratumumab in de tweede lijn volgens de Nederlandse klinische praktijk. De kosten van tweedelijsbehandeling zijn gebaseerd op de tweedelijsbehandelingen uit de ANDROMEDA studie, maar wel aangepast naar behandelopties beschikbaar in de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut vindt dit kritiekpunt nu voldoende opgelost; zie paragraaf 3.2.

3. Inclusie gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen: Een volgend cruciaal kritiekpunt in de initiële beoordeling (2024) was de inclusie van de gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen waar zeer weinig gegevens voor zijn en de registratiehouder aannames over heeft gemaakt die voor onzekerheid zorgen. Ten tijde van initiële beoordeling (2024) leek de impact van deze gezondheidstoestand niet groot te zijn op de resultaten van de analyse. Nu bij herbeoordeling (2025) gebruik is gemaakt van de ANDROMEDA studie in het model voor het schatten van de lange termijn OS, is de impact van deze gezondheidstoestand wel groot. De scenarioanalyse waarin deze gezondheidstoestand is geëxcludeerd resulteert in een ICER/QALY van €82.037 (base case ICER/QALY: €68.666). De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut extra informatie aangeleverd over de schatting van de transitiekansen voor eindstadium orgaanfalen. De transitiekansen in de base case zijn aangepast naar de ongestratificeerde waarden. Uit de klinische data blijkt dat slechts 12% van het eindpunt MOD-PFS (exclusief sterfte) daadwerkelijk orgaanfalen betreft, terwijl de kosten en utiliteiten van deze gezondheidstoestand zijn gebaseerd op orgaanfalen inputs. Het Zorginstituut vindt dat hiervoor gecorrigeerd dient te worden in de base case; zie paragraaf 3.3.

4. Derdelijsbehandeling: Een volgend cruciaal kritiekpunt in de initiële beoordeling (2024) was dat in de base case analyse van het model derdelijsbehandelingskosten niet waren geïncludeerd. Ook nu zijn derdelijsbehandelingskosten niet geïncludeerd in de base case, maar meegenomen in scenarioanalyses. De registratiehouder heeft hiervoor gekozen omdat er onvoldoende gegevens zouden zijn over de derdelijsbehandeling. De scenarioanalyses van derdelijsbehandelingskosten uitgevoerd door de registratiehouder laten een variatie van de ICER zien tussen de €56.284 - €61.318 (base case ICER/QALY: € 68.666). Gezien de onzekerheid rondom de derdelijsbehandelingen en er uit de scenarioanalyses blijkt dat de aannames in de basecase conservatief zijn, kan het Zorginstituut zich in deze context vinden om de 3L behandelingen niet in de base case op te nemen, zie paragraaf 3.4.

Nieuwe punten:

- **Mantelzorgkosten:** Het Zorginstituut kan zich niet vinden in hoe de mantelzorgkosten zijn toegepast in het model. In de base case zijn de mantelzorguren voor de 2L Tx en eindstadium orgaanfalen gelijk, wat het Zorginstituut niet plausibel acht. Dit lijkt ook niet overeen te komen met de kwaliteit van leven. Dit is voor 2L Tx namelijk gelijk aan

1L Tx, terwijl de kwaliteit van leven veel lager is in eindstadium orgaanfalen. Tijdens consultatie heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht de mantelzorgkosten aan te passen in de base case. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse aangeleverd waarbij de mantelzorguren zijn gebaseerd op de input van de beroepsgroep. Uit de inputs van deze scenarioanalyse blijkt dat volgens de beroepsgroep de mantelzorguren in de 2L Tx gelijk horen te zijn aan 1L Tx in plaats van aan eindstadium orgaanfalen. Volgens het Zorginstituut is dit scenario klinisch plausibeler en hoort dit scenario daarom de base case te zijn. Voor details zie paragraaf 3.5.

- **Utiliteiten 2L Tx en Eindstadium Orgaanfalen:**

Het Zorginstituut vindt het niet klinisch plausibel dat de initiële respons invloed heeft op de kwaliteit van leven van een patiënt in 2L Tx en eindstadium orgaanfalen. Dit is echter nu wel zo gemodelleerd. De registratiehouder heeft de disutiliteit voor eindstadium orgaanfalen omgezet in een vaste utiliteitwaarde. De registratiehouder heeft geen aanpassingen gemaakt voor de 2L Tx, aangezien hier geen disutiliteiten voor worden meegenomen. Het Zorginstituut vindt dit punt nu voldoende opgelost, zie paragraaf 3.5.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat ondanks tekortkomingen, na aanpassingen van het Zorginstituut, het model van voldoende methodologische kwaliteit is en bruikbaar voor besluitvorming.

Uit de voorliggende base case analyse van de registratiehouder resulteert een ICER van €68.666/QALY. Volgens het Zorginstituut dienen de kosten en utiliteiten van de gezondheidstoestand eindstadium orgaanfalen te worden gecorrigeerd voor 12% orgaanfalen. Daarnaast dienen de mantelzorgkosten te worden aangepast naar de input van de beroepsgroep. Deze base case analyse, die het Zorginstituut meer realistisch acht, resulteert in een deterministische ICER van €86.668/QALY.

	Incr. LY's	Incr. QALY's	Incr. Kosten	ICER/QALY	ICER/LY
Base case	1,49	1,37	€93.880	€68.666	€63.162
Base case Zorginstituut: combinatie van 1 en 2	1,49	1,24	€107.384	€86.668	€72.247

Om onder de referentiewaarde van €50.000 te komen, is een prijskorting van 44% nodig.

6 Referenties

1. Rifkin, R.M., et al., *Treatment Satisfaction and Burden of Illness in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Pharmacoecon Open, 2020. **4**(3): p. 473-483.
2. Hsu, T., et al., *Factors associated with high burden in caregivers of older adults with cancer*. Cancer, 2014. **120**(18): p. 2927-35.
3. Mohnen, S.M., et al., *Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities - Analysis of Dutch health insurance claims data*. PLoS One, 2019. **14**(8): p. e0220800.

Bijlage 1

6.1 Nieuwe data

De registratiehouder heeft voor het modelleren van de OS op basis van respons data van de ANDROMEDA-studie (finale analyse [FA]; mediane follow-up 61,4 maanden) gebruikt. In tabel hieronder worden de geüpdatete effectiviteitsresultaten weergegeven.

Tabel 21. Effectiviteit zoals gemeten in de ANDROMEDA-studie (FA)

	Dara+CyBo rD (n=195)	CyBorD (n=193)	OR/HR (95% BI), p-waarde
Primaire uitkomstmaat			
CR bij DCO			
FA (61,4 maanden), %	59,5	19,2	OR: 6,0 (3,8; 9,6), p<0,0001
Secundaire uitkomstmaten			
Hematologische CR, % (FA)			
CHR na 6 maanden	50,3	14,0	OR: 6,3 (3,8; 10,3), p<0,0001
CHR na 12 maanden	47,7	12,4	OR: 6,5 (3,8; 10,9), p<0,0001
CHR na 24 maanden	47,2	12,4	OR: 6,4 (3,8; 10,8), p<0,0001
CHR na 36 maanden	44,6	9,3	OR: 7,7 (4,4; 13,6), p<0,0001
Orgaanrespons (FA)			
Cardiale respons† (n=235)			
Cardiale respons na 6 maanden	41,5%	22,2%	OR: 2,4 (1,4; 4,4), p=0,003
Cardiale respons na 12 maanden	56,8%	28,2%	OR: 3,5 (2,0; 6,2), p<0,0001
Cardiale respons na 18 maanden	53,4%	23,9%	OR: 3,7 (2,1; 6,6), p<0,0001
Cardiale respons na 24 maanden	47,5%	18,8%	OR: 4,2 (2,2; 7,8), p<0,0001
Cardiale respons na 30 maanden	40,7%	19,7%	OR: 2,8 (1,5; 5,1), p=0,001
Cardiale respons na 36 maanden	39,0%	12,8%	OR: 4,4 (2,2; 8,7), p<0,0001
Renale respons‡ (n=230)			
Renale respons na 6 maanden	53,8%	27,4%	OR: 3,3 (1,9; 5,9), p<0,0001
Renale respons na 12 maanden	57,3%	27,4%	OR: 4,1 (2,3; 7,3), p<0,0001
Renale respons na 18 maanden	58,1%	25,7%	OR: 4,4 (2,4; 7,9), p<0,0001
Renale respons na 24 maanden	51,3%	22,1%	OR: 4,1 (2,2; 7,6), p<0,0001
Renale respons na 30 maanden	53,8%	18,6%	OR: 5,7 (3,0; 10,8), p<0,0001
Renale respons na 36 maanden	48,7%	16,8%	OR: 5,7 (2,9; 11,0), p<0,0001
MOD-PFS (FA), n (%) (IPCW method)			
Aantal gebeurtenissen	79 (40,5)	118 (61,1)	HR: 0,44(0,3; 0,6), p<0,0001
OS, n (%)			
Aantal gebeurtenissen (FA)	46 (23,6)	66 (34,2)	HR: 0,62 (0,42; 0,90), p=0,0121
Mediaan	NE	NE	
OS na 6 maanden, %	87,0	88,8	
OS na 12 maanden, %	84,9	85,5	
OS na 18 maanden, %	84,4	80,5	
OS na 24 maanden, %	82,3	75,9	
OS na 30 maanden, %	81,7	73,6	
OS na 36 maanden, %	80,2	70,7	
OS na 42 maanden, %	80,2	70,1	
OS na 48 maanden, %	78,5	67,8	
OS na 54 maanden, %	78,0	65,3	

OS na 60 maanden, %	76,1	64,7	
Nog geen volgende niet-kruisresistente anti-plasmacel therapie (FA)			
Mediaan, maanden	NE	11,3	HR: 0,26 (0,19; 0,36); p<0.0001
Na 6 maanden, %	96,0	78,4	
Na 12 maanden, %	87,6	48,6	
Na 18 maanden, %	83,9	44,8	
Na 24 maanden, %	83,9	39,4	
Na 30 maanden, %	79,6	36,6	
Na 36 maanden, %	77,7	32,9	
Na 42 maanden, %	74,5	29,8	
Na 48 maanden, %	72,5	29,8	
Na 54 maanden, %	69,3	26,6	
Na 60 maanden, %	68,4	26,6	

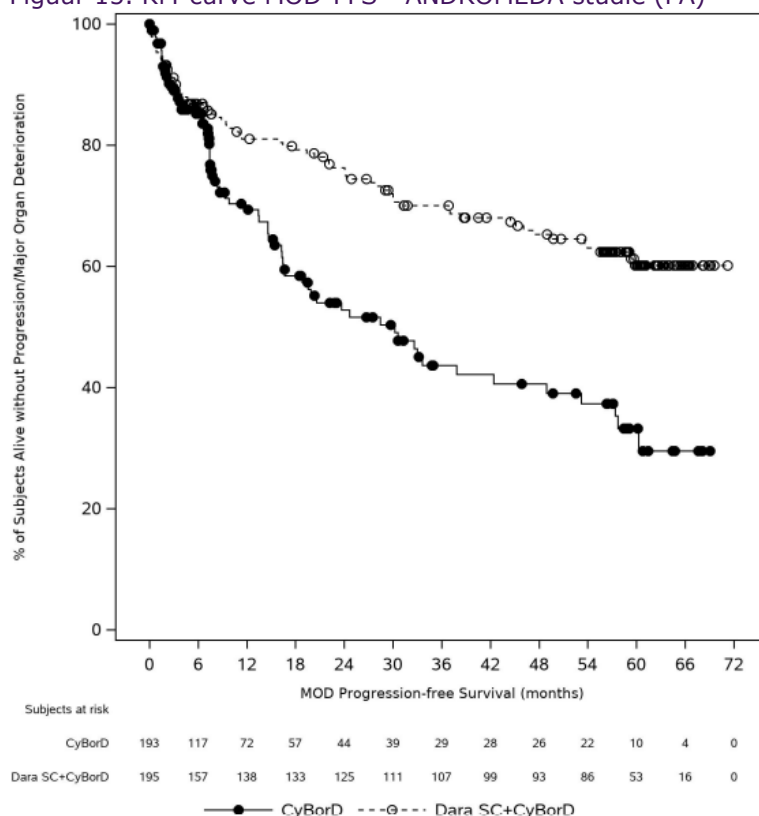
In tabel hieronder worden de geüpdatete hematologische respons uitkomsten weergegeven.

Tabel 22. Hematologische respons - ANDROMEDA studie (FA)

	Dara+CyBorD	CyBorD
Hematologische respons, % (95% BI)		
CR na 6 maanden (FA)	50,3 (43,0; 57,5)	14,0 (9,4; 19,7)
Odds ratio (95% BI)	6,25 (3,79; 10,29)	
P-waarde	<0,0001	
Beste respons: CR (FA)	59,5 (52,2; 66,4)	19,2 (13,9; 25,4)
Odds ratio (95% BI)	6,03 (3,80; 9,58)	
P-waarde	<0,0001	
Beste respons: VGPR (FA)	19,5 (14,2; 25,8)	31,1 (24,6; 38,1)
Beste respons: PR (FA)	12,8 (8,5; 18,3)	26,4 (20,4; 33,2)
Beste respons: NR (FA)	4,1 (1,8; 7,9)	19,7 (14,3; 26,0)
Tijd tot hematologische respons, gemiddeld aantal dagen (bereik) (FA)		
CR	121 (8; 879)	117 (14; 617)
≥VGPR	38 (5; 336)	55 (8; 506)
≥PR	20 (5; 145)	33 (7; 170)

In figuur hieronder is de KM plot van MOD-PFS weergegeven. In de studie werd een statistisch significante verbetering in MOD-PFS geobserveerd bij patiënten die Dara+CyBorD kregen vergeleken met CyBorD (HR: 0,44 [95% BI: 0,31; 0,63]; p<0,0001]).

Figuur 15. KM-curve MOD-PFS - ANDROMEDA studie (FA)

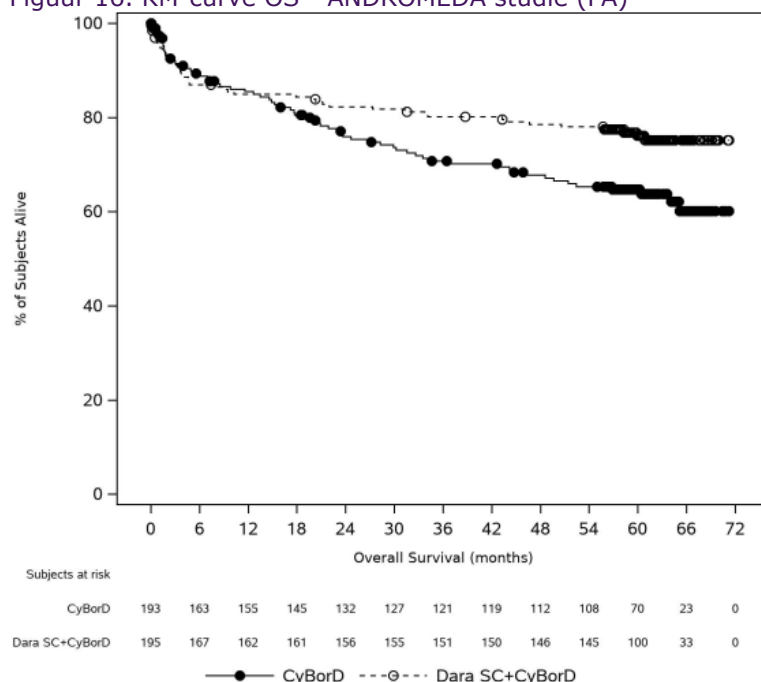


In tabel hieronder worden de OS uitkomsten o.b.v. de FA van de ANDROMEDA studie weergegeven. De mediane OS was ten tijde van de finale analyse in geen van de armen bereikt. De HR voor OS was 0,62 (95% BI: 0,42; 0,90; $p=0,0121$). In figuur hieronder is de KM-curve van de OS weergegeven.

Tabel 23. OS - ANDROMEDA studie (FA)

	Dara+CyBorD	CyBorD
Aantal patiënten	195	193
Aantal events	46 (23,6%)	66 (34,2%)
KM schatting (maanden)		
25% kwantiel (95% BI)	NE (31,28; NE)	26,74 (17,64; 44,68)
Mediaan (95% BI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
75% kwantiel (95% BI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
P-waarde	0,0121	-
HR (95% BI)	0,62 (0,42; 0,90)	-
6-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	87,0 (81,4; 91,0)	88,8 (83,3; 92,5)
12-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	84,9 (79,0; 89,3)	85,5 (79,5; 89,8)
18-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	84,4 (78,4; 88,8)	80,5 (74,0; 85,5)
24-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	82,3 (76,1; 87,0)	75,9 (69,0; 81,5)
30-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	81,7 (75,5; 86,5)	73,6 (66,6; 79,4)
36-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	80,2 (73,8; 85,1)	70,7 (63,5; 76,8)
42-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	80,2 (73,8; 85,1)	70,1 (62,9; 76,3)
48-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	78,5 (72,0; 83,7)	67,8 (60,3; 74,1)
54-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	78,0 (71,4; 83,2)	65,3 (57,8; 71,8)
60-maanden overlevingspercentage % (95% BI)	76,1 (69,3; 81,6)	64,7 (57,1; 71,2)

Figuur 16. KM-curve OS - ANDROMEDA studie (FA)



In tabel hieronder wordt de tijd tot niet-kruisresistente anti-plasmacel vervolgbehandeling weergegeven.

Tabel 24. Tijd tot niet-kruisresistente anti-plasmacel vervolgbehandeling

	Dara+CyBorD	CyBorD
Aantal patiënten	195	193
Aantal events	25 (12,8%)	119 (61,7%)
KM schatting (maanden)		
25% kwantiel (95% BI)	40,41 (28,78; 60,06)	6,31 (4,67; 6,87)
Mediaan (95% BI)	NE (NE; NE)	11,30 (8,71; 21,03)
75% kwantiel (95% BI)	NE (NE; NE)	60,75 (36,44; NE)
P-waarde	<0,0001	-
HR (95% BI)	0,26 (0,19; 0,36)	-
Percentage patiënten welke nog geen niet-kruisresistente anti-plasmacel vervolgbehandeling heeft ontvangen		
Na 6 maanden, % (95% BI)	96,0 (91,7; 98,1)	78,4 (71,5; 83,9)
Na 12 maanden, % (95% BI)	87,6 (81,6; 91,7)	48,6 (40,9; 55,9)
Na 18 maanden, % (95% BI)	83,9 (77,4; 88,7)	44,8 (37,2; 52,2)
Na 24 maanden, % (95% BI)	83,9 (77,4; 88,7)	39,4 (31,9; 46,9)
Na 30 maanden, % (95% BI)	79,6 (72,6; 84,9)	36,6 (29,2; 44,0)
Na 36 maanden, % (95% BI)	77,7 (70,5; 83,3)	32,9 (25,6; 40,3)
Na 42 maanden, % (95% BI)	74,5 (67,1; 80,5)	29,8 (22,8; 37,2)
Na 48 maanden, % (95% BI)	72,5 (65,0; 78,7)	29,8 (22,8; 37,2)
Na 54 maanden, % (95% BI)	69,3 (61,5; 75,8)	26,6 (19,8; 33,9)
Na 60 maanden, % (95% BI)	68,4 (60,5; 75,0)	26,6 (19,8; 33,9)

In tabel hieronder worden de vervolgbehandelingen toegediend in de ANDROMEDA studie weergegeven.

Tabel 25. Niet-kruisresistente anti-plasmacel vervolgbehandelingen - ANDROMEDA studie (FA)

Toegediende niet-kruisresistente anti-plasmacel vervolgbehandeling	Dara+CyBorD, n (%) (n=193)	CyBorD, n (%) (n=188)
<i>Antineoplastische middelen</i>		
Daratumumab	20 (10,4%)	82 (43,6%)
Bortezomib	10 (5,2%)	41 (21,8%)
Monoklonale antilichamen	7 (3,6%)	4 (2,1%)
Ixazomib	3 (1,6%)	7 (3,7%)
Venetoclax	5 (2,6%)	4 (2,1%)
Carfilzomib	1 (0,5%)	4 (2,1%)
Isatuximab	2 (1,0%)	3 (1,6%)
Elotuzumab	0	1 (0,5%)
Selinexor	1 (0,5%)	0
Melfalan	25 (13,0%)	38 (20,2%)
Cyclofosfamide	8 (4,1%)	24 (12,8%)
Bendamustine	0	2 (1,1%)
Anders	1 (0,5%)	3 (1,6%)
<i>Immunosuppressiva</i>		
Lenalidomide	17 (8,8%)	45 (23,9%)
Pomalidomide	10 (5,2%)	27 (14,4%)
<i>Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik</i>		
Doxycycline	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Claritromycine	0	1 (0,5%)
<i>Corticosteroïden voor systemisch gebruik</i>		
Dexamethason	33 (17,1%)	82 (43,6%)
Prednison	4 (2,1%)	3 (1,6%)
Methylprednisolon	1 (0,5%)	0
Prednisolon	0	1 (0,5%)

In tabel hieronder worden de graad 3/4 bijwerkingen die zich bij $\geq 5\%$ van de patiënten in één van de behandelarmen voordeden weergegeven.

Tabel 26. Graad 3/4 bijwerkingen bij $\geq 5\%$ van de patiënten - ANDROMEDA studie (FA)

Adverse event	Dara+CyBorD (n=193)	CyBorD (n=188)
≥ 1 TEAE van Graad 3/4	62,2%	57,4%
Lymfopenie	13,0%	10,1%
Pneumonie	8,3%	4,3%
Hartfalen	6,2%	2,7%
Flauwvallen	6,2%	6,4%
Diarree	5,7%	3,7%
Vermoeidheid	5,2%	3,2%
Neutropenie	5,2%	2,7%
Perifeer oedeem	3,1%	5,9%
Hypokaliaemie	2,1%	5,3%

De utiliteiten zijn gebaseerd op de EQ-5D-5L data van de finale analyse van ANDROMEDA. Zie tabel hieronder.

Tabel 27. Utiliteiten

Hematologische respons	Utiliteit (SD)	Bron
CR	0,790 (0,218)	ANDROMEDA IPD (Stat-Tu Re-analysis)
VGPR	0,777	Berekend op basis van gemiddelde waarden van CR en PR utiliteiten uit ANDROMEDA
PR	0,763 (0,195)	ANDROMEDA IPD (Stat-Tu Re-analysis)
NR	0,729 (0,236)	

De disutiliteit voor 2L Tx gezondheidstoestand is ook geüpdatet op basis van de finale analyse van de ANDROMEDA studie. Dit is nu 0. De waarden van de overige disutiliteiten zijn hetzelfde gebleven.

Ook de kosten zijn geüpdatet naar het jaar 2024.

De behandelduur van de 1^e lijnsbehandeling is geüpdatet o.b.v. de ANDROMEDA studie finale analyse, en betreft:

- Dara+CyBorD: 24 cycli (26,71 maanden)
- CyBorD: 6 cycli (7,33 maanden)

Tweedelijsbehandeling

Het percentage patiënten dat 1 lijn van vervolgbehandeling kreeg is geüpdatet op basis van de ANDROMEDA FA naar 70,5% in de Dara+CyBorD arm, en 50,8% in de CyBorD arm.

Tabel 28. Gebruik van tweedelijsbehandelingen

2L behandelingen	Proportie patiënten die 2L behandeling ontvangen	
	Dara+CyBorD	CyBorD
Daratumumab monotherapie	15.7%	21.3%
Dara+CyBorD	3.1%	0.9%
CyBorD	0.0%	12.1%
Vd	1.6%	0.9%
Rd	9.4%	8.3%
DRd	7.8%	13.9%
Ixazomib-Rd	3.1%	0.0%
Melfalan-dexamethason	31.4%	20.4%
Autologe stamceltransplantatie	27.9%	22.1%
PVd	0.00%	0.0%

6.2 Kosten

Eindstadium orgaanfalen kosten

De kosten gerelateerd aan eindstadium orgaanfalen 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. Volgens de registratiehouder heeft de beroepsgroep aangegeven dat van de patiënten met eindstadium orgaanfalen:

- 12% hemodialyse ondergaat
- 1% immunosuppressieve therapie (als gevolg van orgaantransplantatie)
- 8% peritoneale dialyse

De frequentie van dialyse is gebaseerd op de studie van Mohnen et al. (2019).[3] In deze studie werd Vektis data gebruikt om van Nederlandse patiënten met nierfalen het zorggebruik te bepalen. Voor beide dialyse inputs in het model werd aangenomen dat patiënten ≤ 3 dialyses per week hadden (~92%). De kosten zijn niet gebaseerd op de NZa DBC-lijst. Voor immunosuppressieve therapie (vanwege niertransplantatie) zijn de aanbevolen profylactische doseringen na niertransplantatie van tacrolimus en mycopenolaatmofetil gebruikt om de kosten te berekenen. Op basis van de MOD-PFS data uit de ANDROMEDA studie zijn er geen solide orgaantransplantaties of implantaties van cardiale apparatuur plaatsgevonden. Volgens de Nederlandse klinische experts zou het gepast zijn om aan te nemen dat een klein percentage van de patiënten in het eindstadium van orgaanfalen een niertransplantatie ondergaat (aanname base case: 1%). De kosten hiervan zijn gebaseerd op de ikazia passantenprijslijst.

In tabel hieronder staan de totale kosten.

Tabel 29. Totale kosten eindstadium orgaanfalen

Item	Prijs
Terugkerende kosten gerelateerd aan Eindstadium Orgaanfalen (per cyclus)	€ 1.223,10
Eenmalige kosten gerelateerd aan Eindstadium Orgaanfalen (eenmalig)	€ 270,88



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 geïnccludeerde 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 geïnccludeerde 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 tumorceldodding. 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 plasmacelpopulatie 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 stadiëringssysteem 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	Gunstige effecten: - Mortaliteit - Orgaanrespons - Kwaliteit van leven Ongunstige effecten: - 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 ≥ 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	Responscriteria
Nieren	$\geq 30\%$ vermindering totaal eiwit in 24 uurs 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 inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

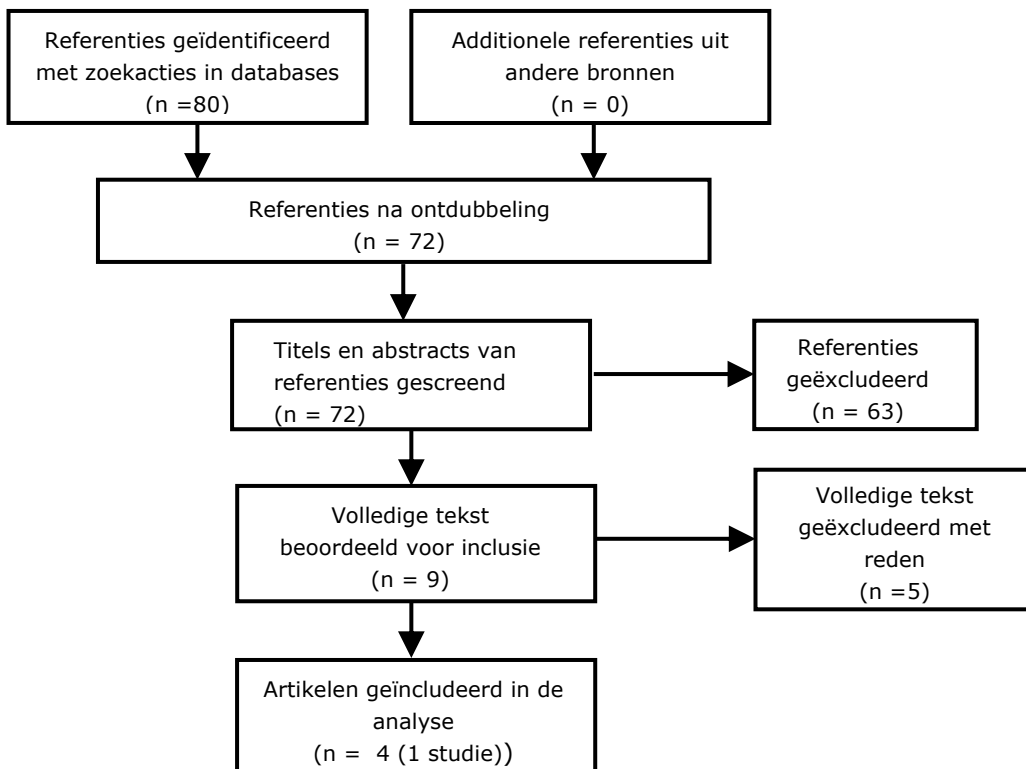
Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 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 geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

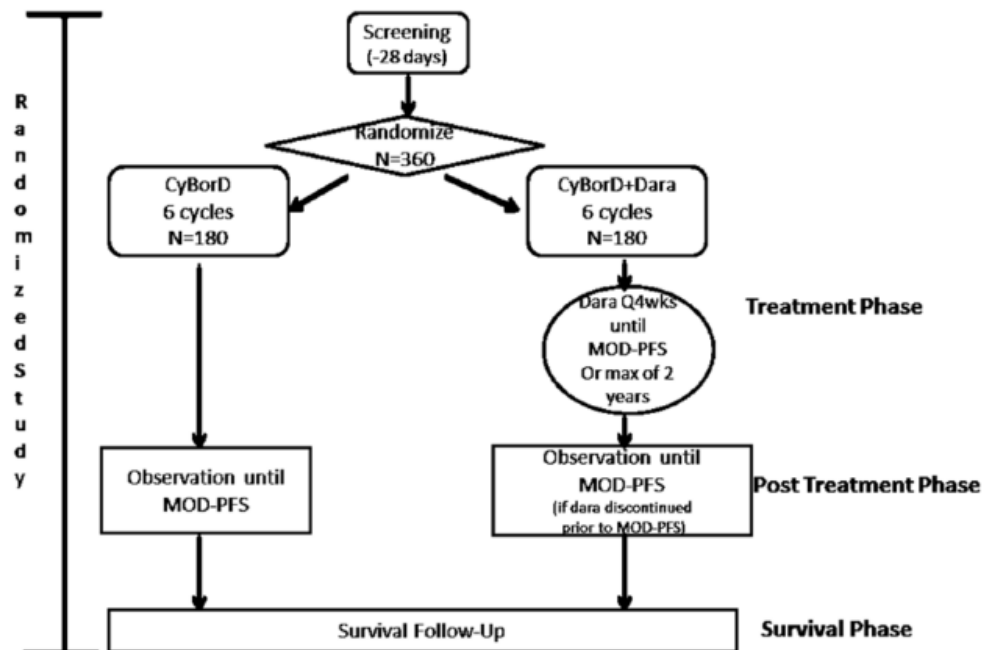
3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

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) geïnccludeerd 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 compositieindpunt 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 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 basiskkenmerken 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:

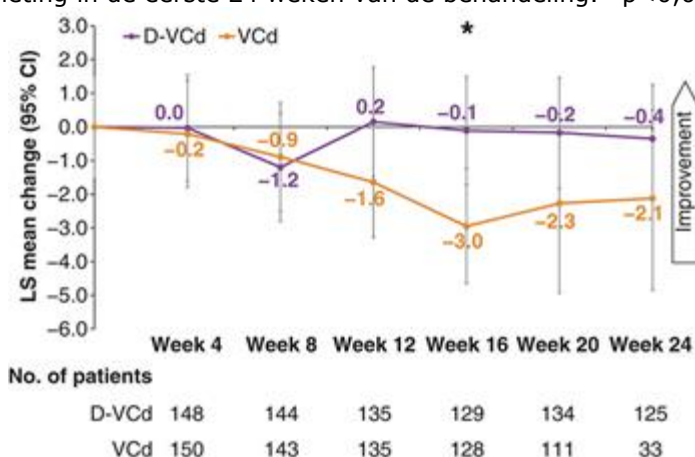
Het toevoegen van daratumumab aan de standaardbehandeling van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason in de eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op cardiale respons en renale respons.

Kwaliteit van leven (QoL)

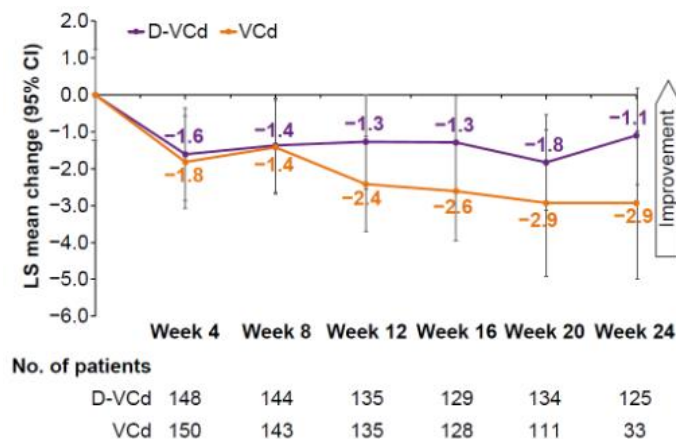
De kwaliteit van leven van patiënten in de ANDROMEDA-studie is gepubliceerd in een apart artikel¹⁴ en patiënt-gerapporteerde uitkomsten zijn gemeten met SF-36 en dit instrument is gevalideerd voor patiënten met AL-amyloïdose. De scores van SF-36 wordt gebruikt om een mentale component (MCS) en een fysieke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

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 tweedelijsbehandeling 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 tweedelijsbehandeling 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 bereiken 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 vervolghbehandeling 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 vervolghbehandeling 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 vervolghbehandeling. 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, perifeer 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
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	EMA goedgekeurd sinds 2021, in een zeldzame indicatie	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		≤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-reactivatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met daratumumab. Bij patiënten bij wie zich HBV-reactivatie 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-reactivatie 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
AMY3001, ANDROMEDA (NCT03201965) Palladini, 2020 ¹⁷ Kastritis, 2021 ¹⁶ Santhorawala, 2022 ¹⁴ Minnema, 2022 ⁴	Fase 3, open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, multicenter (n=109), internationale (22 landen) trial. Mediane follow-up duur van de primaire analyse was 11,4 maanden. De studie loopt door en er zijn datapunten van langere termijnen.	In totaal zijn 388 patiënten gerandomiseerd: 195 in de interventie-arm en 193 in de controle-arm.	Volwassen patiënten (≥18 jaar) met histopathologische diagnose van systemische AL-amyloidose en met meetbare, hematologische ziekte zonder een eerdere behandeling.	Interventie-arm: Daratumumab, bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (Dara+CyBorD). Controle-arm: Bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (CyBorD).	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.	Het betreft een open-label studie vanwege de lange behandelduur van de interventie-arm.

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-amyloidose

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%)
Amyloide 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.

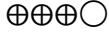
Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking Daratumumab in combinatie met bortezomib, cyclofosamide en dexamethason versus bortezomib in combinatie met cyclofosamide 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 ^a	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

- a. 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.
- b. Er is sprake van zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens aan beide kanten doorkruist.
- c. 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 niveau's worden afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- d. 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.
- e. Er is sprake van ernstige onnauwkeurigheid omdat een betrouwbaarheidsinterval niet kan worden bepaald.
- f. 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.
- g. 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. Kastiris 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. Kastiris 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, Kastiris 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 apotheekkooopprijs (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-amyloïdose 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.

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/>.