



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024024686

Datum 10 juli 2024  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel teclistamab (Tecvayli®)

**Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

E. de Groot  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**

2024024686

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van teclistamab (Tecvayli®) voor recidiverend en refractair multipel myeloom (RRMM), na minimaal drie eerdere behandelingen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van teclistamab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Teclistamab (Tecvayli®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

Multipel myeloom (MM), ook wel bekend als de ziekte van Kahler, is een aandoening waarbij sprake is van een maligne ontarding van plasmacellen in meerdere plekken in het beenmerg. De woekerende plasmacellen verdringen andere beenmergcellen en zorgen voor een verlaging van de normale antistoffen. MM is een ongeneeslijke aandoening met een hoge mate van morbiditeit, met name botleasies, nierfalen en recidiverende infecties. Er bestaat een grote mate van heterogeniteit in ziekteverloop doordat de ziekte afhankelijk is van verschillende factoren zoals de agressiviteit van de ziekte, leeftijd en comorbiditeit. De 5-jaars overleving is 56%. De ziekte wordt met name bij ouderen gediagnosticeerd. In 2021 kregen 1557 mensen de diagnose MM.

Claim registratiehouder

Teclistamab (Tecvayli®) heeft een meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandelingen voor bovenstaande indicatie.

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om teclistamab voor de bovengenoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket.

Het Zorginstituut stelt vast dat teclistamab voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de behandeling naar keuze van de behandelend arts. Echter, de kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder heeft aangeleverd is van onvoldoende kwaliteit. De uitkomsten kunnen daarom niet gebruikt worden bij de

besluitvorming. Hiermee kan het Zorginstituut geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit en geen advies geven ten behoeve van eventuele prijsonderhandelingen. Dit is voor u en voor het Zorginstituut essentieel, omdat vergoeding van teclistamab tegen de huidige vraagprijs van de registratiehouder mogelijk leidt tot een niet-kosteneffectieve behandeling. Daarnaast leidt de hoge prijs in combinatie met het aantal patiënten tot een hoge budget impact die alleen maatschappelijk verantwoord is bij een kosteneffectieve behandeling. Het Zorginstituut realiseert zich dat de uitkomst van de beoordeling door het Zorginstituut voor patiënten en behandelaren teleurstellend is. Het Zorginstituut nodigt de fabrikant dan ook uit om de farmaco-economische analyse aan te passen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
10 juli 2024

**Onze referentie**  
2024024686

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

### Algemeen

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

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft het Zorginstituut geadviseerd over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen zijn tijdens het proces geconsulteerd.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De medicamenteuze behandeling van multipel myeloom (MM) bestaat uit de combinatie van verschillende klassen van geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen. Patiënten kunnen na 3 behandellijnen in aanmerking komen voor behandeling met teclistamab monotherapie. Teclistamab, een bispecifiek antilichaam, heeft een ander werkingsmechanisme dan de reeds beschikbare behandelingen voor RRMM.

De behandeling in de 4<sup>e</sup> lijn en later wordt mede bepaald door de voorafgaande behandelingen. Er is daarom in de 4<sup>e</sup> lijn en later geen sprake van een standaardbehandeling. In de Nederlandse praktijk worden verschillende regimes toegepast in de 4<sup>e</sup> lijn en later. Daarom wordt teclistamab vergeleken met 'de behandeling gekozen door de behandelend arts'.

Teclistamab is enkel onderzocht in een enkelarmige studie. Een randomized clinical trial (RCT) is wel wenselijk maar niet uitgevoerd. Om een uitspraak te doen over de effectiviteit ten opzichte van de keuze van de behandelend arts, is

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> 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).

een vergelijking gemaakt met een extern controlecohort. Op basis van de indirecte vergelijking concludeert het Zorginstituut dat behandeling met teclistamab resulteert in een klinisch relevante verlenging van de relatieve algehele overleving (OS) (HR 0,64). Daarbij was de absolute gewogen overlevingswinst 10.1 maanden. Echter is de kwaliteit van het bewijs, mede door de noodzaak tot het maken van een indirecte vergelijking met een observationele studie, van zeer lage kwaliteit. Daarom is ook de progressie vrije overleving (PFS) meegewogen als surrogaat uitkomstmaat voor OS. De gewogen relatieve PFS verbeterde klinisch relevant na behandeling met teclistamab ten opzichte van de behandeling gekozen door de behandelend arts (HR 0.48), maar ook dit bewijs is van zeer lage kwaliteit.

Het effect op de kwaliteit van leven van behandeling met teclistamab vergeleken met de behandeling gekozen door de behandelend arts is onbekend doordat er geen kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn voor het extern controlecohort. In de enkelarmige studie lijkt teclistamab een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven, met name op het specifieke domein van pijn. De incidentie van ernstige ongunstige effecten was klinisch relevant hoger bij de behandeling met teclistamab dan bij de behandeling gekozen door de behandelend arts. Ook voor de ongunstige effecten geldt dat het bewijs van zeer lage kwaliteit is op basis van eerder genoemde redenen.

Het is niet te verwachten dat hogere kwaliteit van bewijs beschikbaar komt voor teclistamab monotherapie in de nabije toekomst.

Op basis van het voorliggende bewijs van de indirecte vergelijking wordt er een aanzienlijke en klinisch relevante overlevingswinst aangetoond. Ondanks de onzekerheid als gevolg van de indirecte vergelijking en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het effect op de overleving en PFS zwaar mee in de eindbeoordeling. De beroepsgroep en de patiëntenvereniging hebben beide aangegeven een groot belang te hechten aan de PFS als op zichzelf staande uitkomstmaat in de voorliggende indicatie. Daarbij is voor RRMM een correlatie aangetoond tussen PFS en OS, al is het met enige onzekerheid. Ondanks een toename in bijwerkingen lijkt teclistamab mogelijk ook een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met teclistamab zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving waardoor een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel acceptabel is.

Teclistamab voldoet daarmee aan de Stand van de Wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie.

#### *Kosteneffectiviteit*

De kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder heeft aangeleverd is van onvoldoende kwaliteit. Het Zorginstituut kan hierdoor geen methodologisch betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit geven. Zo bestaat er veel onzekerheid rondom de indirecte vergelijking, wat met name gericht is op de matching van de twee cohorten en de invulling van missende waarden. Daarnaast zijn de switch naar een lagere doseerfrequentie en de

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
10 juli 2024

**Onze referentie**  
2024024686

vervolgbehandelingskosten onvoldoende uitgewerkt. Kritische vragen over dit onderwerp zijn onvoldoende beantwoord door de registratiehouder. Ook ontbreken er diverse scenarioanalyses waar het Zorginstituut om heeft gevraagd. Gezien de immaturiteit van de OS gegevens maakt dit de uitkomsten van de extrapolaties te onzeker. De overige kritiekpunten hebben onder andere betrekking op het ontbreken van een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie en het meenemen van de productiviteitsverliezen. Door deze punten heeft het Zorginstituut niet voldoende vertrouwen in de huidige farmaco-economische analyse met de bijbehorende uitkomsten. Het Zorginstituut concludeert dat de uitkomsten van de analyse niet gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
10 juli 2024


**Onze referentie**  
2024024686

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 367 patiënten per jaar in de vierde lijn en 108 patiënten per jaar in de vijfde lijn per jaar met teclistamab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het verzekerde pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €231.672. Wanneer een switch naar een dosering eens per twee weken wordt meegenomen zijn de jaarlijkse kosten per patiënt €210.796. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van tussen de €50,2 en €55,1 miljoen in het derde jaar. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie komt de budgetimpact in jaar 3 tussen €30,3 en €35,1 miljoen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport teclistamab  
(Tecvayli®) bij de behandeling van volwassen  
patiënten met recidiverend en refractair multipel  
myeloom (RRMM)

Onderdeel van de beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 27 juni 2024

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022034544
Volgnummer	2023020911
Contactpersoon	Dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 32

3.7 Gebruiksgemak 33

#### **4 Eindbeoordeling 35**

4.1 Bespreking relevante aspecten 35

4.2 Eindconclusie 36

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 37**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 42**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 43**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 46**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 48**

### **Literatuur 51**





## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AT	As-treated
ATT	Gemiddelde behandelingseffect (average treatment effect)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BCMA	B-cel-maturatieantigeen
BKA	Behandeling keuze arts
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete respons
CRS	Cytokin release syndroom
DOR	Responsduur (duration of response)
ECOG-status	Eastern Cooperative Oncology Group-status
EMA	European Medicine Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IMWG	International Myeloma Working Group
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-treat
LDH	Lactaat dehydrogenase
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MHC	Major histocompatibility complex
MM	Multipel myeloom
ORR	Overall response rate
OS	Algehele overleving (overall survival)
PFS	Progressievrije overleving (progression free survival)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
(R)-ISS	Revised International Staging System
RR	Relatieve risico (risk ratio)
RRMM	Recidiverende en refractaire multipel myeloom
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEAE	Bij behandeling optredende ongunstige effecten (treatment-emergent adverse events)
VGPR	Zeer goede gedeeltelijke respons (very good response rate)
ZIN	Zorginstituut Nederland



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van teclistamab (Tecvayli®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monokonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie. Teclistamab is daarbij vergeleken met behandeling naar keuze van de behandelende arts (BKA) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Teclistamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten met de bovengenoemde indicatie. In de Nederlandse richtlijn van HOVON wordt voor deze patiënten in de vierde lijn geen voorkeursbehandeling aangewezen. Patiënten worden daarom behandeld met een BKA.

Teclistamab is in vier indirect vergelijkende studies vergeleken met BKA: Moreau et al. 2023, Moreau et al. 2024, Mateos et al. 2023 en Krishnan et al. 2023. In deze studies werden de resultaten van MajesTEC-1, een enkelarmige- niet vergelijkende fase 1b/2 studie van teclistamab in de bovengenoemde patiënten, indirect vergeleken met externe cohorts. Van deze studies had Moreau et al. 2024 de hoogste kwaliteit van bewijs. In Moreau et al. 2024 werd de studiearm van MajesTEC-1 vergeleken met het externe controlecohort van LocoMMotion, een prospectieve observationele studie van BKA in de bovengenoemde patiëntenpopulatie. De verschillen in studiepopsaties werden geminimaliseerd door de LocoMMotion populatie met behulp van een weging van de relevantie prognostische factoren te corrigeren, en de populatie meer overeen te laten komen met de studiepopsatie van MajesTEC-1.

Op grond van de indirecte vergelijking van Moreau et al. 2024 kan geconcludeerd worden dat het relatieve effect van teclistamab ten opzichte van de BKA onzeker is door de zeer lage kwaliteit van bewijs. Dit is met name het gevolg van de studie opzet, waarin een enkelarmige studie werd vergeleken met een observationele studie. Het effect van teclistamab op de gecorrigeerde overlevingswinst (10,1 maanden; hazard ratio [HR] 0,64 [95% BI: 0,46 tot 0,88];  $p < 0,01$ ) op basis van de puntschatter en de absolute overlevingswinst is klinisch relevant ( $HR < 0,7$  en respectievelijk  $> 16$  weken). Het klinisch relevante relatieve effect op progressievrije overleving (PFS) (HR 0,48; 95% BI: 0,35; 0,65,  $p < 0,0001$ ), dat is meegewogen als surrogaat uitkomstmaat door de lage kwaliteit van bewijs voor het effect op algehele overleving (OS), was ook onzeker door de zeer lage kwaliteit van bewijs.

Teclistamab lijkt voor een verbetering in de kwaliteit van leven te zorgen, met name ook op het individuele domein van pijn. Hoewel de kwaliteit van leven onderzocht is voor teclistamab, zijn er geen gegevens beschikbaar voor BKA in de vorm van een peer-reviewed publicatie. Uit de beschikbare gegevens is niet te bepalen of teclistamab resulteert in een klinisch relevante verbetering ten opzichte van BKA.

De interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten werden in beide studies niet gerapporteerd. Omdat ongunstige effecten niet onderzocht zijn in Moreau et al. 2024 werd er een ongecorrigeerde vergelijking gemaakt tussen teclistamab en het

controlecohort. De incidentie van ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd waren aan de behandeling) was hoger bij behandeling van teclistamab (64,8%) dan bij BKA (33,9%). De door ZIN berekende risk ratio (RR) bedroeg 1,91 (95% BI: 1,56-2,36). Ondanks deze statistisch significante RR ( $>1,25$ ) was het bewijs van zeer lage kwaliteit en daarom zeer onzeker. Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten bedroeg 1,2% bij behandeling met teclistamab maar was onbekend voor BKA. Het relatieve effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is onbekend door het ontbreken van bewijs.

Op basis van het voorliggende bewijs van de indirecte vergelijking wordt er een aanzienlijke en klinisch relevante overlevingswinst aangetoond. Ondanks de onzekerheid als gevolg van de indirecte vergelijking en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het effect op de overleving (en PFS) zwaar mee in de eindbeoordeling. Ondanks een toename in bijwerkingen lijkt teclistamab mogelijk ook een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven, met name op het specifieke domein van pijn. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met teclistamab zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving waardoor een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel acceptabel is.

Teclistamab bij behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie 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 10 juni.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van teclistamab bij van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monokonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Tteclistamab (Tecvayli®®) oplossing voor injectie<sup>[1]</sup></i>			
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Tecvistamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende en refractaire multipel myeloom (RRMM) die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.			
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Tecvistamab heeft een aanzienlijke therapeutisch meerwaarde voor patiënten met RRMM die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.			
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen doses TECVAYLI zijn 1,5 mg/kg per week via subcutane (s.c.) injectie, voorafgegaan door opstartdoses van 0,06 mg/kg en 0,3 mg/kg. <sup>[1]</sup> Het aanbevolen doseringsschema luidt als volgt:			
Doseringschema	Dag	Dosis <sup>a</sup>	
Opstap-doseringschema	Dag 1	Opstapdosis 1	Eenmalige dosis 0,06 mg/kg
	Dag 3 <sup>b</sup>	Opstapdosis 2	Eenmalige dosis 0,3 mg/kg
	Dag 5 <sup>c</sup>	Eerste onderhoudsdosis	Eenmalige dosis 1,5 mg/kg
Wekelijks doseringsschema	Eén week na de eerste onderhoudsdosis en daarna wekelijks <sup>d</sup>	Latere onderhoudsdoses	Eenmaal per week 1,5 mg/kg
a De dosis is gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en moet subcutaan worden toegediend.			
b Opstapdosis 2 kan tussen 2 en 7 dagen na opstapdosis 1 worden gegeven.			
c De eerste onderhoudsdosis kan tussen 2 en 7 dagen na opstapdosis 2 worden gegeven. Dit is de eerste volledige behandeldosis (1.5 mg/kg).			
d Houd een minimum van vijf dagen aan tussen de wekelijkse onderhoudsdoses.			
<i>Samenstelling:</i> Eén injectieflacon Tecvayli® van 3 ml bevat 30 mg teclistamab (10 mg/ml). Eén injectieflacon Tecvayli® van 1,7 ml bevat 153 mg teclistamab (90 mg/ml).			
<i>Werkingsmechanisme:</i> Tecvistamab is een full-size, IgG4-PAA bispecifiek antilichaam dat aangrijpt op de CD3-receptor die tot expressie komt op het oppervlak van T-cellen, op het B-cel-maturatieantigeen (BCMA) dat tot expressie komt op het oppervlak van kwaadaardige multipelmyeloomcellen afkomstig van B-lijn-cellen, alsmede op B-			

cellen in een laat stadium en plasmacellen. Met zijn dubbele bindingsplaatsen is teclistamab in staat CD3+ T-cellen in de directe nabijheid van BCMA+-cellen te trekken, wat resulteert in T-celactivering en daaropvolgende lysis en dood van BCMA+-cellen, hetgeen wordt gemedieerd door afgescheiden perforine en verschillende granzymen die zijn opgeslagen in de secretoire blaasjes van cytotoxische T-cellen. Dit effect treedt op ongeacht de specificiteit van de T-celreceptor of de afhankelijkheid van klasse 1-moleculen van het major histocompatibility complex (MHC) op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen.

*Bijzonderheden:*

Op 23 augustus 2022 heeft de Europese Commissie een handelsvergunning afgegeven voor Tecvayli® als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende en refractaire multipel myeloom. Op 20 september 2022 is Tecvayli® in de sluis geplaatst.<sup>[2]</sup>

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Multipel myeloom (MM), ook wel bekend als de ziekte van Kahler, is een aandoening waarbij sprake is van een maligne ontarding van plasmacellen in meerdere plekken in het beenmerg. Plasmacellen komen voort uit B-cellen en produceren elk één type antistof en hebben daarom belangrijke rol in het immuunsysteem. Bij MM vindt er ongecontroleerde deling plaats van één soort plasmacel met als gevolg een ophoping van één type (monokonaal) antistof, het M-proteïne.<sup>[3]</sup> Dit kan in het bloed worden aangetoond. De woekerende plasmacellen verdringen andere beenmergcellen en zorgen voor een verlaging van de normale antistoffen. Gedurende de ontwikkeling van MM wordt de balans tussen botaanmaak en botafbraak verstoort, resulterend in een verlies van botweefsel, met een verhoogde calciumwaarden tot gevolg. Daarnaast komen bij botafbraak in het bot ingebedde groeifactoren vrij. Deze groeifactoren bevorderen tumorgroei, wat op zijn beurt een grotere botafbraak stimuleert.<sup>[4]</sup>

De oorzaak van MM en welke factoren hierbij betrokken zijn is niet volledig bekend. Wel is bekend dat veel verschillende mutaties plaats kunnen vinden die tot ontwikkeling van de aandoening leiden, wat doelgerichte therapie moeilijk maakt.<sup>[4]</sup> MM is in eerste instantie asymptomatisch aanwezig in het lichaam, ook wel *smouldering* multipel myeloom genoemd, en ontwikkelt zich vervolgens in symptomatisch myeloom. Ieder jaar gaat bij ongeveer 10% van de patiënten met *smouldering* multipel myeloom de ziekte over in MM.<sup>[5]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

MM is een ongeneeslijke aandoening met een hoge mate van morbiditeit, met name botleasies, nierfalen en recidiverende infecties. Er bestaat een grote mate van heterogeniteit in ziekteverloop doordat de ziekte afhankelijk is van verschillende factoren zoals de agressiviteit van de ziekte, leeftijd en comorbiditeit.

De klachten bij MM lopen uit elkaar en komen overeen met verschillende andere ziekten. Symptomen ontstaan meestal geleidelijk en zijn in eerste instantie mild. Symptomen kunnen zijn<sup>[6]</sup>:

- Botpijn, botdefecten en soms (spontane) botbreuken en wervelinzakkingen;
- Beschadiging van zenuwwortels of het ruggenmerg (dwarslaesie) door het ingroeien of doorgroeien van plasmacellen vanuit de vaak aangetaste wervels.
- Bloedarmoede met vermoeidheid, kortademigheid, bleekheid door een tekort aan rode bloedcellen, veroorzaakt door een verstoorde bloedaanmaak;
- Een verhoogde kans op bloedingen door een tekort aan bloedplaatjes;

- Hyperviscositeit van het bloed door overmatig M-proteïne;
- Een verhoogde gevoeligheid voor infecties door een verlaagd gehalte aan normale antilichamen en een tekort aan witte bloedcellen;
- Nierbeschadiging en uitdroging door het verhoogde calciumgehalte in het bloed door botafbraak;
- Nier- en hartbeschadiging door het neerslaan van verkeerd gevouwen eiwitketens (amyloïdose);

De mediane leeftijd bij diagnose van MM is 69 jaar<sup>[7]</sup>, komt zelden voor onder de 45 jaar en komt vaker voor bij mannen.<sup>[8]</sup> De overleving is over de jaren door de introductie van autologe stamceltransplantatie en middelen zoals lenalidomide, thalidomide en bortezomib. Vooral in jonge patiënten is de relatieve overleving gestegen. Zo is de 5-jaarsoverleving in patiënten van 18-65 jaar gestegen van 38% in 1989-2000 naar 66% in 2008-2017.<sup>[8]</sup> De 5- en 10-jaarsoverleving van de totale populatie zijn tegenwoordig respectievelijk ~56% en ~36%.<sup>[9]</sup> Desondanks overlijdt bijna 20% van de patiënten ouder dan 70 jaar nog steeds binnen 6 maanden na de diagnose.<sup>[7]</sup>

Om het ziektebeloop van patiënten met symptomatisch MM te kunnen inschatten wordt sinds 2015 in de Nederlandse praktijk het *Revised International Staging System* ([R-]ISS) voor multipel myeloom gebruikt. Aan de hand van vier parameters, namelijk het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte lactaat dehydrogenase (LDH) en drie hoog-risico chromosomale afwijkingen (del[17p], t[4;14] en t[14;16]), kan er onderscheid worden gemaakt in drie risicogroepen<sup>[8]</sup>:

- R-ISS-stadium I: omvat patiënten met een serum- $\beta$ 2-microglobuline-gehalte van minder dan 3,5 mg/L, serumalbuminegehalte van 35 g/L, normaal LDH-gehalte en standaard-risico cytogenetische afwijkingen
- R-ISS-stadium II: omvat patiënten die niet te categoriseren zijn in R-ISS I of III.
- R-ISS-stadium III: omvat patiënten met een serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte van meer dan 5,5 mg/L, ongeacht de gehalte van serumalbumine, verhoogd LDH gehalte en hoog-risico cytogenetische afwijkingen.

Indien een van de parameters niet is bepaald kan er geen prognose op basis van het (R-)ISS worden afgegeven. De 3-jaarsoverleving van stadium I, II en III zijn respectievelijk 82%, 63% en 48%. Naast de (R-)ISS score kan er ook gestadieerd worden op basis van de Eastern Cooperative Oncology Group-performance (ECOG)-status.<sup>[8]</sup>

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2021 kregen 1557 mensen de diagnose MM.<sup>[9]</sup> Het naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer in Nederland was 5,1 per 100.000 in 2017. Van de 4957 patiënten die in 2014-2017 de diagnose MM kregen, had 14,7% asymptomatisch- en 85,3% symptomatisch MM. In de periode 2016-2017, vanaf de ingang van het gebruik van het (R-)ISS in de Nederlandse praktijk, bevonden van de symptomatische MM patiënten in Nederland zich respectievelijk 7,8%, 53,3% en 11,6% in (R-)ISS stadium I, II en II. In 27,5% kon het stadium niet berekend worden. In Nederland hadden in de periode 2014-2017 22% een ECOG-status 0, 15% een ECOG-status 1 en 8% een ECOG-status 2-4. Bij 54% was de score onbekend.<sup>[8]</sup>

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De Nederlandse richtlijn Multiple Myeloom van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit 2021 beschrijft de behandeling van recidiverend en refractair multiple myeloom.<sup>[10]</sup>

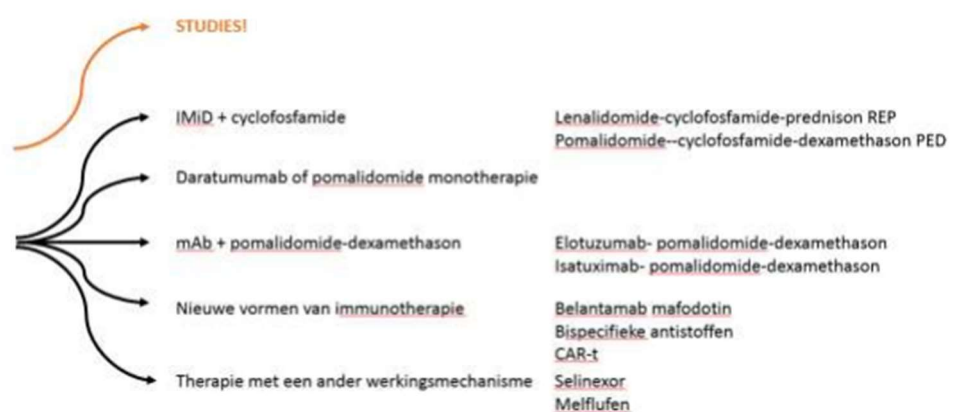


Bij een recidief MM is geen standaardtherapie vast te stellen, maar op basis van voorgaande therapie, de duur en de kwaliteit van de respons van voorgaande therapie en patiënt- en ziekte-gerelateerde karakteristieken kan er een voorkeur voor therapie bepaald worden bij recidief of refractaire ziekte. In de regel wordt een behandeling van een andere klasse gekozen dan de voorgaande therapie.

Het wordt aanbevolen om een (tweede) autologe en/of allogene stamceltransplantatie te overwegen bij RRMM. Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe en/of allogene stamceltransplantatie wordt op basis van voorgaande behandelingen een nieuwe behandellijn vastgesteld. In de regel geldt dat in de tweedelijnsbehandeling combinatiebehandelingen met lenalomide (immunomodulerend middel) en daratumumab (monoklonaal anti-CD38 antilichaam) worden aanbevolen indien deze in de voorgaande lijn nog niet gebruikt zijn. Indien een patiënt refractair is voor een van de twee behandelingen kan deze vervangen worden door een proteasoomremmer als bortezomib. Alle behandelingen worden doorgaans aangevuld met dexamethason.

Na de tweede behandellijn, en zeker na de derde behandellijn, geldt over het algemeen dat patiënten refractair zullen zijn voor lenalomide en bortezomib. Voor patiënten die ten minste drie eerdere behandellijnen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam bestaat geen standaardbehandeling. De behandeling wordt in overleg met de behandelende arts op basis van patiënt- en ziekte-gerelateerde karakteristieken gekozen. HOVON beveelt in dit stadium aan om participatie aan klinische studies te overwegen. Buiten participatie aan studies kunnen enkele behandelingsregimes overwogen worden op basis van voorgaande behandelingen (zie figuur 1).

Figuur 1. Aanbevolen behandelopties na de tweede behandellijn op basis van de richtlijn Multipel Myeloom van HOVON.<sup>[10]</sup>



#### Indicatie ter beoordeling

Teclistamab is geïndiceerd voor patiënten met RRMM, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie. De registratie is gebaseerd op de MajesTEC-1 studie, waarin patiënten minimaal drie voorgaande behandellijnen ontvangen hadden. Met de frase 'na ten minste drie eerdere therapieën' wordt dan ook 'na ten minste drie behandellijnen' bedoeld. Derhalve

wordt er uitgegaan van een positionering vanaf de vierde behandellijn. Voor deze patiënten wordt geen voorkeursbehandeling aangewezen. Deze interpretatie is geverifieerd bij het college ter beoordeling van geneesmiddelen.

#### Plaatsbepaling van de behandeling

Patiënten die refractair zijn voor de drie therapie-klassen (immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monokonaal anti-CD38 antilichaam) worden ook wel gedefinieerd als triple refractair. De beroepsgroep ziet een plaats voor teclistamab bij patiënten in de 4<sup>de</sup> lijn die niet gevoelig meer zijn voor drie (anti-CD38 antilichaam, IM en proteasoom-remmer) of meer behandelingen (triple en penta refractair). Hoewel momenteel het overgrote deel van triple refractaire patiënten drie of meer voorgaande behandellijnen zullen hebben gekregen, zullen in de toekomst volgens HOVON in de Nederlandse praktijk ook patiënten na twee behandellijnen al triple refractair zijn. Echter deze patiënten vallen op dit moment niet binnen de huidige indicatie, omdat behandelingen geïnterpreteerd dient te worden als behandellijnen.

Verder dient aangekaart te worden dat ten tijde van deze beoordeling CAR-T-behandelingen niet vergoed worden voor de betreffende indicatie. Daarentegen heeft cilta-cel (Carvykti®) eind 2022 een positief pakketadvies gekregen door het Zorginstituut wat betreft de stand van wetenschap en praktijk in dezelfde indicatie. Op basis van dit advies is het mogelijk dat cilta-cel (Carvykti®) toegepast zal worden op dezelfde plaats in de behandeling. De HOVON beroepsgroep heeft aangegeven dat in het algemeen indien een patiënt in aanmerking komt voor CAR-T, deze behandeling vóór teclistamab toegepast zal worden naar aanleiding van de werkingsmechanismes van de beide behandelingen. De achterliggende theorie voor deze voorkeur berust op het feit dat na behandeling van teclistamab er sprake kan zijn van 'uitgeputte' T-cellen waarmee de mogelijkheid bestaat dat er minder effectieve CAR-T cellen maakt uit deze T-cellen. In sommige gevallen zal het juist het zinvol zijn om eerst met teclistamab te behandelen in plaats van CAR-T. onder andere geldt dit voor patiënten met heel agressieve ziekte waarbij directe toegang tot behandeling essentieel is en er geen tijd is om het produceren van de CAR-T cellen af te wachten.

#### Vergelijkende behandeling

De keus van de behandeling wordt overwogen door de behandelende arts op basis van voorgaande behandelingen en patiënt- en ziekte-gerelateerde karakteristieken gekozen. Verschillende regimes kunnen worden toegepast. In de Nederlandse praktijk worden in de vierde lijn respectievelijk pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason, carfilzomib-dexamethason en elotuzumab-pomalidomide-dexamethason het meest toegepast volgens HOVON (zie tabel 1). Verder worden in mindere mate ook pomalidomide-bortezomib-dexamethason, carfilzomib-lenalidomide-dexamethason, elotuzumab-lenalidomide-dexamethason, ixazomib-lenalidomide-dexamethason gegeven.

Tabel 1. Inschatting van de verhoudingen van behandelingen naar keuze van de behandelende arts voor 4e lijn in de Nederlandse klinische praktijk volgens HOVON.

Behandelcombinatie	% gebruik vanaf de 4e behandellijn
EPd	20%
PCd	50%
Kd	15%
PVd	12%
Overig (KRd, ERd en IRd)	3%

Bron: Notulen scopingoverleg Zorginstituut, HOVON, HEMATON, NFK (5 augustus 2021). Deze verhoudingen zijn, naar aanleiding van een reactie van HOVON op 26 mei 2024 tijdens de consultatie op het conceptrapport, aangepast naar een

verhouding die representatief is voor de huidige behandelmix.

EPd: elotuzumab-pomalidomide-dexamethason, PCd: pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason, Kd: carfilzomib-dexamethason, PC: Physician's Choice, PVd: pomalidomide-bortezomib-dexamethason, KRd: carfilzomib-lenalidomide-dexamethason, ERd: elotuzumab-lenalidomide-dexamethason, IRd: ixazomib-lenalidomide-dexamethason

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet teclistamab (Tecvayli®) bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met RRMM, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie
Interventie	Teclistamab
Controle-interventie	BKA. In de Nederlandse praktijk worden onder anderen de volgende regimes het meest toegepast in de betreffende patiënten: pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason; carfilzomib-dexamethason; elotuzumab-pomalidomide-dexamethason
Cruciale uitkomsten	Overlevingsduur Kwaliteit van leven Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten Percentage stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minstens 12 maanden <sup>a</sup>
Studiedesign	Er is geen sprake van een zeer zeldzaam indicatiegebied. Uit de passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep wenselijk is, maar waarschijnlijk niet haalbaar bij het merendeel van de geïndiceerde populatie. Voor patiënten die triple-refractair zijn is gerandomiseerd onderzoek onethisch vanwege het gebrek aan effectieve behandelopties en slechte prognose. Bij patiënten die <i>triple-class exposed</i> zijn, maar (nog) niet <i>triple-refractair</i> resteren er nog behandelopties. Echter, het effect van deze behandelopties is beperkt in termen van overlevingswinst. Om deze redenen is een enkelarmig studiedesign aanvaardbaar.

BKA: behandeling naar keuze van de behandelende arts; RRMM: recidiverend en refractair multipel myeloom.

<sup>a</sup> De mediane overleving op de standard of care is ~12 maanden bij patiënten in de betreffende patiëntpopulatie.<sup>[11]</sup> Om een effect op de overleving aan te kunnen tonen is een follow-up duur van minstens een jaar gewenst.

<sup>b</sup> Het EMA concludeert dat een niet-gerandomiseerde, oncontroleerde studie aanvaardbaar is gezien een deel van de geïndiceerde populatie geen bevredigende behandelopties meer heeft

om naar gerandomiseerd te worden. De enkelarmige studieopzet is daarom geaccepteerd voor de conditionele markttoelating. Zij maken daarbij de opmerking dat door het ontbreken van een RCT er onzekerheden zijn over het daadwerkelijke behandelingseffect. Naar aanleiding van de onzekerheden over de effectiviteit heeft het EMA aanvullend bewijs aangevraagd in de vorm van de definitieve resultaten van MajesTEC-1 en aanvullende effectiviteitsdata uit MajesTEC-3 (fase 3 RCT van teclistamab + daratumumab vs BKA in RRMM met 1-3 voorgaande behandelingslijnen).

### 2.1.2

#### *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### **Overlevingsduur**

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Ziekteprogressie dient te worden bepaald middels de International Myeloma Working Group (IMWG)-criteria. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, kan mee worden gewogen indien relatieve gegevens over OS niet doorslaggevend zijn.

Het Zorginstituut is ten tijde van deze beoordeling in overleg met de HOVON beroepsgroep over het belang van PFS als een op zich staande cruciale uitkomstmaat. Er is een correlatie aangetoond tussen PFS en OS in MM hoewel de sterkte van deze correlatie onzeker is. Zo worden zowel sterke als zwakke correlaties gerapporteerd voor MM.<sup>[12, 13]</sup>

##### *Klinische relevantiegrens:*

Consequent met eerdere beoordelingen van het Zorginstituut in de hemato-oncologie is gekozen om op basis van de PASKWIL-criteria 2023 voor solide tumoren (palliatieve behandeling met mediane OS in controlegroep >12 maanden) een klinische relevantiegrens van HR <0,70 en een absolute overlevingswinst van >16 weken te hanteren. Dezelfde klinische relevantiegrenzen gelden voor een winst in PFS (HR <0,70 en >16 weken).<sup>[14-16]</sup>

Reden voor toepassing van de PASKWIL-criteria 2023 voor solide tumoren in de eerdere beoordelingen in de hemato-oncologie was dat er geen klinische relevantiegrens gedefinieerd was voor OS voor patiënten met RRMM die gedragen werd door de beroepsgroep. Onlangs zijn de ESMO guidelines vernieuwd waarin de klinische relevantiegrens voor OS zijn gedefinieerd in de ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies.<sup>[17]</sup> Het Zorginstituut is ten tijden van deze beoordeling in overleg met de HOVON beroepsgroep over de implementatie van deze nieuwe richtlijnen. Naar verwachting zullen de PASKWIL-criteria strenger zijn in vergeleken met de opgestelde criteria voor klinische relevantie van het effect in de ESMO-guidelines.

##### **Kwaliteit van leven**

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de algehele kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30) en de multiple myeloom module (MY24).<sup>[18, 19]</sup> Daarnaast wordt de FACT-M(multiple)M(myeloma) gebruikt.<sup>[20]</sup> Deze omvat de FACT-G(general) alsmede de multiple myeloma subschaal.

*Klinische relevantiegrens:* Elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De minimally clinically important difference (MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

### **Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten**

De incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten (*treatment-related serious adverse events*) wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten bij behandeling met teclistamab.

### **Percentage stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten**

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt tevens beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteren we de volgende waarden als uitgangspunt: effect size van 0.5 meer of minder (matig tot redelijk effect) wat gelijk staat aan een relatief risico (RR en HR) van 0,75 of 1,25, en een gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) van 0,5.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over teclistamab en BKA bij van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

## **2.3 Selectiecriteria**

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

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

- Studies waarin teclistamab vergeleken wordt met BKA in MM.

De volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

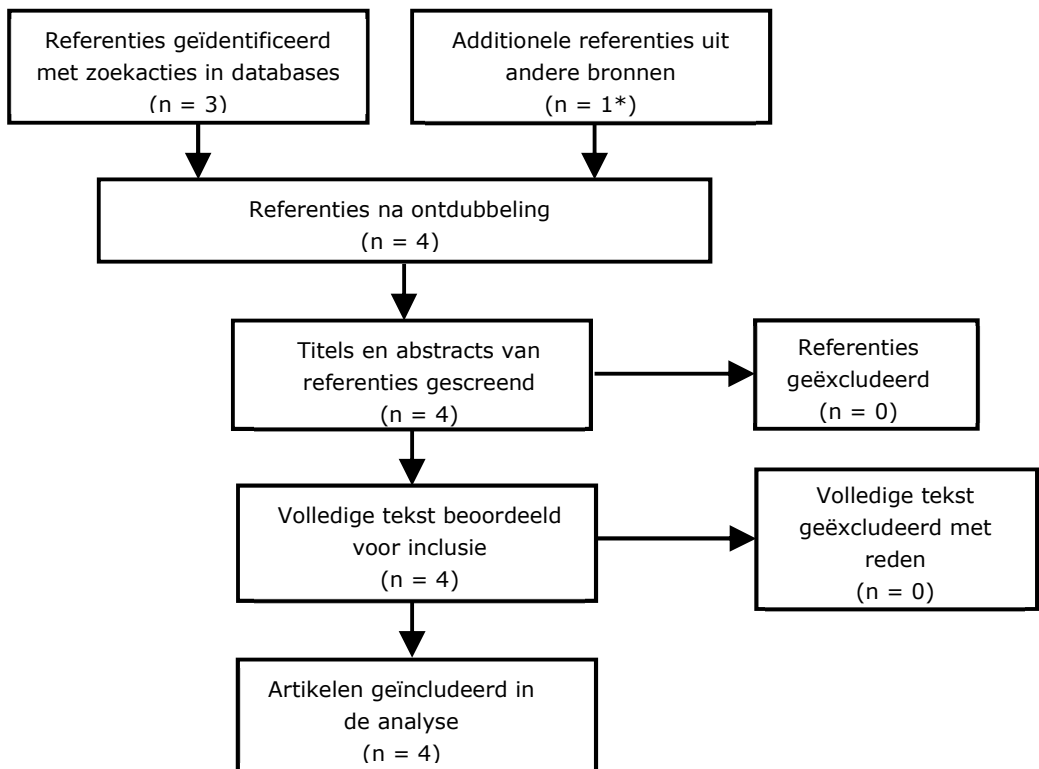
- Congresbijdragen
- Niet-Engelstalige artikelen



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 4 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*EPAR Teclistamab®

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

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er is geen RCT beschikbaar waarin teclistamab vergeleken wordt met BKA. Hierdoor is een directe vergelijking van teclistamab en BKA niet mogelijk. Om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit is het noodzakelijk een vergelijking te maken met een extern controlecohort. Ten tijde van indiening van het proef dossier van teclistamab door de fabrikant was de indirecte vergelijking van Moreau et al. 2023 met het externe cohort van LocoMMotion de enige beschikbare indirecte vergelijking. Aan de HOVON beroepsgroep is voorafgaand aan deze beoordeling in april 2023 gevraagd of het LocoMMotion cohort overeenkomt met de Nederlandse populatie. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij de LocoMMotion-studie als een adequaat controlecohort zien waarbij de overlevingsduur representatief wordt geacht voor de Nederlandse situatie.

Vóór de definitieve beoordeling is de HOVON beroepsgroep nogmaals geconsulteerd door het Zorginstituut in februari 2024. Hierin werd bevestigd dat LocoMMotion nog



steeds het valide externe controlecohort is voor de indirecte vergelijking.

Er zijn vier indirecte vergelijkingen gepubliceerd waarin getracht is de relatieve effectiviteit van teclistamab t.o.v. de vergelijkende behandeling te bepalen: Moreau et al. 2023, Mateos et al. 2023 en Krishnan et al. 2023 en Moreau et al. 2024.<sup>[21-24]</sup> Aanvullend heeft de fabrikant een technical study report (TSR) ingediend van Moreau et al. 2024 dat ten tijde van het indienen van deze beoordeling nog niet gepubliceerd was.<sup>[25, 26]</sup> In alle gecorrigeerde indirecte vergelijkingen werd teclistamab vergeleken met BKA bij volwassen patiënten met RRMM die blootgesteld zijn aan drie klasse-geneesmiddelen (immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam). De indirecte vergelijkingen maakten voor de interventiearm van teclistamab gebruik van de MajesTEC-1 (n=165) studie, een open-label, enkelarmige fase 1b/2 klinische studie van teclistamab bij volwassen patiënten met recidiverend/refractair drievoudige klasse-blootgestelde multipel myeloom.<sup>[27]</sup> Alle geïncludeerde patiënten van MajesTEC-1 waren minstens drievoudige klasse blootgesteld en hadden een mediaan van 5 aantal voorgaande behandelingen. Daarmee had de studiepopulatie mogelijk meer voorgaande behandelingen ontvangen dan de Nederlandse patiëntpopulatie. Daarentegen waren patiënten jonger- (mediane leeftijd 64 jaar vergeleken met 69 jaar) en, op basis van de ECOG-status en ISS stadium, mogelijk fitter dan de Nederlandse patiëntpopulatie. De index datum was de dag waarop behandeling met teclistamab gestart werd, waardoor de *as-treated* (AT) patiënten en niet de *intention-to-treat* (ITT) populatie is onderzocht. De primaire uitkomstmaat van MajesTEC-1 was de overall respons rate (ORR). Secundaire uitkomstmaten waren onder anderen duur van respons (DOR), OS, PFS, *very good partial response or better* (≥VGPR).

#### Passend extern controlecohort en indirecte vergelijking

Voor de beoordeling van de relatieve effectiviteit en veiligheid van teclistamab ten opzichte van BKA is beoordeeld welke studie de hoogste kwaliteit van bewijs geeft en welk externe controlecohort het beste aansluit op de PICO.

In grote lijnen waren de externe cohorts vergelijkbaar met elkaar ondanks enkele verschillen. Desalniettemin werd in alle vier de indirecte vergelijkingen gebruik gemaakt van dezelfde correctie voor de verschillen in baseline prognostische patiëntkarakteristieken waardoor verschillen geminimaliseerd worden.

Daarentegen bestonden er verschillen tussen de vier studies. Een belangrijk verschil was de setting waaruit patiëntdata van de controlearm verzameld is (Moreau et al. 2023 en 2024: één prospectieve klinische studie; Mateos et al. 2023: verschillende klinische studies; Krishnan et al. 2023: real world data uit register). Een prospectieve studiesetting (Moreau et al. 2023 en 2024 en Mateos et al. 2023) heeft de voorkeur boven in retrospectieve vergaarde data uit een register (Krishnan et al. 2023). Overigens werd in Mateos et al. 2023 retrospectief individuele patiëntdata vergaard uit verschillende prospectieve studies.

Een ander belangrijk verschil tussen de indirecte vergelijkingen was de toegepaste behandelingen in het vergelijkende cohort. Aangezien er in dit stadium van de behandeling niet een uitgesproken voorkeur is voor een specifieke behandeling worden verschillende behandelingen in de praktijk toegepast. Voor de Nederlandse populatie geldt dat de meest toegepaste behandelingen bestaan uit pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason, elotuzumab-pomalidomide-dexamethason en carfilzomib-dexamethason (zie tabel 1). Met oog op de PICO van deze beoordeling komt, met name op basis van de ontvangen behandelingen in de externe vergelijkende cohorten, de behandelingsmix van LocoMMotion het meest overeen met de Nederlandse praktijk.

De toegepaste methodiek in de vier indirecte vergelijkingen komen met elkaar overeen. De studies verschillen met name in de gebruikte externe cohorten. Op

basis van de setting waarin data is verzameld en de toegepaste behandelingen geeft het externe controlecohort van LocoMMotion de hoogste kwaliteit van bewijs. Deze werden toegepast in Moreau et al. 2023 en 2024. Beide studies hadden dezelfde studieopzet, maar in Moreau et al. 2024 werd meer recente en mature data gebruikt. Om deze redenen is de studie van Moreau et al. 2024 gebruikt voor de hoofdanalyse van deze beoordeling. De resultaten uit de indirecte vergelijkingen van Moreau et al. 2023, Mateos et al. 2023 en Krishnan et al. 2023 zijn meegenomen in de overige overwegingen.

*Moreau et al. 2023<sup>[22]</sup>*

Moreau et al. 2023 vergeleek MajesTEC-1 met het externe vergelijkende cohort van LocoMMotion. LocoMMotion (n=248) is een real-world prospectieve, multinationale, niet-interventionele studie van BKA in eenzelfde patiëntpopulatie.<sup>[11]</sup> De AT populatie werd onderzocht, zoals in MajesTEC-1. Er werden in het LocoMMotion cohort 92 verschillende behandelingsregimes gebruikt. De meest toegepaste behandelingen waren carfilzomib-dexamethasone (13,7%), pomalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone (13,3%) en pomalidomide-dexamethasone (11,3%).<sup>[11, 27]</sup>

De belangrijkste in- en exclusiecriteria in MajesTEC-1 die niet van toepassing waren in LocoMMotion waren: criteria voor klinische laboratoriumwaarden (hemoglobine [ $\geq 5$  mmol/L], bloedplaatjes [ $\geq 75 \times 10^9/L$ ], absolute neutrophil count [ $\geq 1,0 \times 10^9/L$ ], AST en ALT [ $\leq 3,0$  x de bovengrens van de norm], creatinine klaring [ $\geq 40$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>], totale bilirubine [ $\leq 2,0$  x de bovengrens van de norm] en het gecorrigeerde serum calcium [ $\leq 3,5$  mmol/L]); exclusie van patiënten met voorgaande BCMA-gerichte therapie; exclusie van patiënten waarbij de ernst van bijwerkingen van voorgaande behandeling niet gereduceerd waren tot graad 1 of minder, exclusie van patiënten met HIV, AIDS, hepatitis B of hepatitis C of andere ernstige onderliggende medische aandoeningen (ernstige infecties, psychiatrische aandoeningen en auto-immuunziekte).<sup>[11, 27]</sup>

De studiepopulaties kwamen grotendeels met elkaar overeen, hoewel enkele belangrijke prognostische patiëntkarakteristieken van elkaar verschilden. In de MajesTEC-1 studie hadden patiënten een hogere refractaire status, meer voorgaande behandellijnen en minder vaak een stamceltransplantatie gekregen vergeleken met het LocoMMotion cohort. Daarentegen waren de patiënten van het LocoMMotion cohort ouder en minder fit op basis van de ISS stage en ECOG-status (zie bijlage 5).<sup>[11, 27]</sup>

De primaire uitkomstmaat van LocoMMotion was, net als in MajesTEC-1, ORR. De secundaire uitkomstmaten bestonden onder anderen uit de progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS). De kwaliteit van leven werd in beide studies niet onderzocht. In de indirecte vergelijking werd de ORR,  $\geq$ VGPR, *complete or better response* ( $\geq$ CR), DOR, OS en PFS vergeleken tussen de twee behandelarmen.

In de indirecte vergelijkende studie is, om de verschillen in baseline prognostische patiëntkarakteristieken van het LocoMMotion cohort te verminderen t.o.v. de MajesTEC-1 populatie, de *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) methode toegepast, gebruikmakend van de *average treatment effect* (ATT) benadering. Bij ATT worden propensity scores, die geschat worden met behulp van multivariabele logistische regressie van de baseline patiëntkarakteristieken, getransformeerd in ATT-weights die aan het LocoMMotion cohort toegewezen werden. Met behulp van deze methode wegen patiënten uit de LocoMMotion populatie die meer overeenkomen met de MajesTEC-1 populatie zwaarder mee

(hoge propensity score).<sup>[22]</sup> Patiënten die minder overeenkomen met de studiepopulatie van MajesTEC-1 wegen minder zwaar meer (lagere propensity score). De mate van onbalans tussen groepen werd beoordeeld met behulp van gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD's), waarbij waarden > 0,2 werden beschouwd als belangrijke verschillen. Met behulp van de ATT benadering werden de baseline patiëntkarakteristieken van het opnieuw gewogen LocoMMotion cohort vergelijkbaar (SMD < 0,2) aan de studiepopulatie van MajesTEC-1 (zie bijlage 5).<sup>[22]</sup> De prognostische factoren die met name van belang zijn bij een indirecte vergelijking volgens de HOVON beroepsgroep: de tijd van diagnose tot behandeling in de 4e lijn en of patiënten op dat moment refractair zijn (triple/penta-refractair). Deze werden meegenomen in de correctie. Verder zijn in de correctie de volgende prognostische factoren meegenomen: International Staging System (ISS)-stadium, tijd tot progressie bij vorige behandellijn, extramedullaire ziekte, aantal eerdere behandellijnen, gemiddelde duur van eerdere behandellijnen, leeftijd, hemoglobinegehalte, lactaatdehydrogenasespiegels, creatinineklaring, ECOG-status, geslacht, type MM en eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie.<sup>[22]</sup>

Met behulp van de ATT-benadering werd in een tweede stap gewogen logistische regressie gebruikt voor responsuitkomsten om odds ratio's (OR) te schatten met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's), omgezet in responsratio's (RR). Gewogen Cox-regressie met proportionele risks werd gebruikt om hazard ratio's (HR) te schatten met overeenkomstige 95%-BI's voor time-to-event-eindpunten. Wanneer de resultaten aangeven dat het relatieve behandelingseffect in de loop van de tijd veranderde, werden tijdsafhankelijke HR's geschat. De indirecte vergelijkende studie vergeleek ORR, zeer goede gedeeltelijke respons of beter ( $\geq$  VGPR), complete respons of beter ( $\geq$  CR), responsduur (DOR), progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) tussen teclistamab en BKA.<sup>[22]</sup>

*Moreau et al. 2024*<sup>[24, 25]</sup>

Als opvolger van de indirecte vergelijking van Moreau et al. 2023 werd eenzelfde indirecte vergelijking uitgevoerd waarin teclistamab werd vergeleken met twee verschillende cohorts: (1) LocoMMotion en (2) een gepoolde cohort van LocoMMotion en MoMMent. MoMMent is net als LocoMMotion een prospectieve observationele studie waarin de huidige standard of care en de geassocieerde uitkomsten onderzocht worden. De studie werd in november 2021 gestart en zal in 2026 voltooid zijn. Hoewel het de opvolger is van de LocoMMotion studie met dezelfde inclusiecriteria, verschilt de studie in de toegepaste behandelingen ten opzichte van zijn voorganger door zijn latere startdatum. Hierdoor zijn nieuwe behandelopties, die nog niet vergoed worden in Nederland toegepast (zoals belantamab mafodotin en de CAR-T-behandeling idecabtagene vicleucel). De startdatum van LocoMMotion (augustus 2018) komt overigens meer overeen met de startdatum van MajesTEC-1 (mei 2017). Om deze reden wordt het gepoolde cohort van LocoMMotion en MoMMent als minder representatief geacht dan het cohort van LocoMMotion zelf. Als gevolg dient de vergelijking tussen MajesTEC-1 en LocoMMotion als hoofdanalyse voor deze beoordeling.

In deze nieuwe indirecte vergelijking werden de data bij een langere follow-up duur van beide klinische studies (MajesTEC-1 en LocoMMotion) toegepast. Hierin werd dezelfde IPTW-methode toegepast zoals in uitgelicht onder *Moreau et al. 2023*.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

De hoofdanalyse is gebaseerd op de gegevens van Moreau et al. 2024. Het risico op

bias van Moreau et al. 2024 is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van het bewijs 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, matig, laag of zeer laag zijn.

#### Algehele overleving (OS)

De mediane OS van teclistamab was 21,9 maanden (95% BI: 15,1 tot *nog niet bereikt*) bij een follow-up van 22,8 maanden in de MajesTEC-1-studie, bij de data cut-off in januari 2023. De mediane OS van BKA was 13,8 maanden (95% BI: 10,8 tot 17,0) bij een mediane follow-up van 26,4 maanden in de vergelijkende cohort uit LocoMMotion bij de data cut-off in oktober 2022. Teclistamab resulteerde in een ongewogen overlevingswinst van 8,1 maanden en liet een ongewogen relatief effect op de OS zien van HR 0,70 (95% BI: 0,53 tot 0,91;  $p < 0,01$ ) ten opzichte van BKA. De IPTW-ATT-gecorrigeerde mediane OS van het vergelijkende cohort was 11,8 maanden. Behandeling met teclistamab resulteerde in een gewogen overlevingswinst van 10,1 maanden en een gewogen relatief effect op de OS van HR 0,64 (95% BI: 0,46 tot 0,88;  $p < 0,01$ ) ten opzichte van BKA.<sup>[22, 25]</sup> De puntschatter van het gewogen effect van teclistamab op de OS (HR 0,64) ligt onder de klinische relevantiegrens (HR < 0,7). Ook is de gewogen overlevingswinst (10,1 maanden) langer dan de klinische relevantiegrens (>16 weken).

De OS gegevens zijn gebaseerd op een indirecte vergelijking van een enkelarmige studie en een vergelijkende cohort. Door de observationele aard van het controlecohort en de indirecte vergelijking van twee enkelarmige studies bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Ondanks dat er in de indirecte vergelijking gecorrigeerd wordt voor de verschillen in patiëntkarakteristieken door het toepassen van een weging, blijft er sprake van *residual confounding*. Daarnaast ligt de relevantiegrens (0,7) in het brede 95% BI (0,46 tot 0,88). Het 95% BI omvat zowel een klinisch relevant effect als een niet klinisch relevant effect. Er is daarom sprake van een ernstig risico op onnauwkeurigheid. Door de zeer ernstige risico op bias en het ernstige risico onnauwkeurigheid is de kwaliteit van het bewijs van zeer lage kwaliteit.

#### Gradeconclusie:

Het effect van teclistamab op de kans op sterfte ten opzichte van BKA is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

#### Progressievrije overleving (PFS)

PFS wordt niet beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Het wordt als surrogaat uitkomstmaat voor de algehele overleving meegewogen omdat de kwaliteit van bewijs voor OS zeer laag is.

De mediane PFS bij behandeling van teclistamab was 11,3 maanden (95% BI: 8,8 tot 16,4) en 4,6 maanden (95% BI: 3,9 tot 5,6) bij BKA. Teclistamab resulteerde in ongewogen progressievrije overlevingswinst van 6,7 maanden en een ongewogen relatief effect op de PFS van HR 0,52 (95% BI: 0,40 tot 0,64;  $p < 0,0001$ ) ten

opzichte van BKA.

De IPTW-ATT-gecorrigeerde mediane PFS van het vergelijkende cohort was 4,1 maanden. Behandeling met teclistamab resulteerde in een gewogen progressievrije overlevingswinst van 7,2 maanden en een gewogen relatief effect van HR 0,48 (95% BI: 0,35 tot 0,64;  $p < 0,0001$ ).<sup>[25]</sup> De puntschatter (HR 0,48) van het effect van teclistamab op de PFS ligt onder de klinische relevantiegrens (HR 0,65). Ook is de gewogen progressievrije overlevingswinst (7,2 maanden) langer dan de klinische relevantiegrens ( $\geq 1,5$  maand).

De PFS gegevens zijn gebaseerd op een indirecte vergelijking van een enkelarmige studie en een vergelijkende cohort. Door de observationele aard van het controlecohort en de indirecte vergelijking van twee enkelarmige studies bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Ondanks dat er in de indirecte vergelijking gecorrigeerd wordt voor de verschillen in patiëntkarakteristieken door het toepassen van een weging, blijft er sprake van *residual confounding*.

Daarnaast is PFS een surrogaat uitkomstmaat voor de overlevingsduur. Er is daarom ernstig risico op indirect bewijs.

Door het zeer ernstige risico op bias en het ernstige risico op indirect bewijs is de kwaliteit van het bewijs van zeer lage kwaliteit.

#### Gradeconclusie:

Het effect van teclistamab op de kans op sterfte ten opzichte van BKA zoals gemeten met de PFS is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

#### Kwaliteit van leven

Over het relatieve effect op de kwaliteit van leven van teclistamab vergeleken met BKA zijn geen gegevens beschikbaar in de vorm van een peer-reviewed publicatie. Wel werd het effect van teclistamab op de kwaliteit van leven over een periode van 12 cycli ten opzichte van de start van de studie beschreven in Martin et al. 2024, op basis van gegevens van de MajesTEC-1 studie.<sup>[28]</sup> Teclistamab werd hierin geassocieerd met een verbeterde algehele kwaliteit van leven ten opzichte van baseline op basis van de EORTC QLQ-C30 score, hoewel deze niet klinisch relevant was ( $< 10$  punten verschil). In de EQ-5D-5L VAS werd wel een klinisch relevante verbetering gezien ten opzichte van baseline.

Er kan door een gebrek aan bewijs geen uitspraak worden gedaan over het relatieve effect van teclistamab op de kwaliteit van leven ten opzichte van BKA.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

Op basis van de indirecte vergelijking kan er geconcludeerd worden dat teclistamab resulteert in een klinisch relevant effect op de algehele overleving. Daarentegen is door de enkelarmige studieopzet, de indirecte vergelijking met de vergelijkende cohort en de onnauwkeurigheid (overlap van 95% BI over klinische relevantiegrens) het bewijs voor de effectiviteit van zeer lage kwaliteit. Een studieopzet waarin teclistamab direct vergeleken zou worden met de behandelmix zoals in tabel 1 uitgelicht heeft de voorkeur. Daarentegen is voor patiënten die triple-refractair zijn gerandomiseerd onderzoek onethisch vanwege het gebrek aan effectieve behandelopties en slechte prognose. Patiënten die triple-exposed zijn zullen wel nog behandelopties hebben maar de overlevingswinst zal naar verwachting beperkt zijn. De enkelarmige studieopzet (en de indirecte vergelijking ervan met een extern cohort) wordt daarom, ondanks de betrokken onzekerheden, als aanvaardbaar beschouwd voor de beoordeling van teclistamab.

Het is onduidelijk welk percentage patiënten bij data de cut-off in januari 2023 waren gecensureerd in MajesTEC-1, en de bovengrens van het 95% BI voor de mediane OS was nog niet bereikt. Daarnaast waren PFS en OS secundaire

uitkomstmaten en was de analyse niet gepowered op deze uitkomsten. De onzekerheid van de OS data uit zich dan ook mogelijk in het brede 95% BI van de HR voor het relatieve effect van teclistamab vergeleken met het controle cohort.

Hoewel de studiepopulaties op veel prognostische factoren met elkaar overeenkwamen bestonden er belangrijke verschillen. De studiepopulatie van MajesTEC-1 was meer voorbehandeld dan de studiepopulatie van LocoMMotion (respectievelijk 5 vs 4 mediane aantal voorgaande behandellijnen). Daarentegen waren patiënten uit MajesTEC-1 in vergelijking met patiënten uit LocoMMotion jonger (mediane leeftijd 64 vs 68 jaar) en fitter op basis van de verdeling van ISS-stadium I/II/III (53%/35%/12% vs 34%/32%/34%) en ECOG-status 0/1 (33%/67% vs 26%/74%).<sup>[11, 27]</sup> Door de IPTW-ATT correctie worden de verschillen in de indirecte vergelijking geminimaliseerd. Ondanks dat de populaties in de indirecte vergelijking gecorrigeerd zijn voor de belangrijkste prognostische factoren zullen er altijd factoren ongecorrigeerd blijven die van belang kunnen zijn (residual confounding). Zo is bijvoorbeeld het cytogenetisch profiel niet meegewogen. Dit wordt ook door klinici als een belangrijke variabele gezien. Het weglaten van deze prognostische factor kan mogelijk voor bias zorgen. Verder zijn er andere onzekerheden in de methode van de indirecte vergelijking waarvoor het Zorginstituut verheldering heeft gevraagd aan de registratiehouder. Onzekerheden hadden betrekking tot onder anderen de sample size, het omgaan met de verdeling van de gewichten die worden gegenereerd door het wegingsproces en het aantal patiënten met extreem hoge en extreem lage gewichten in de IPTW-analyse, de verdeling van de propensity-scores en het omgaan met missende data. Omdat deze onzekerheden niet geheel opgehelderd zijn blijft er grote onzekerheid bestaan over de precieze omvang van het relatieve effect van teclistamab ten opzichte van BKA. Een meer gedetailleerde uiteenzetting van deze onzekerheden wordt in het farmaco-economisch rapport besproken in hoofdstuk 2. *Methode onder Indirecte vergelijking (matching)*.

Overigens is op te merken dat, gezien de mediane leeftijd bij diagnose van MM van 69 jaar in de Nederlandse populatie, de studiepopulatie jonger en mogelijk ook fitter is dan de Nederlandse patiëntpopulatie.<sup>[7]</sup> LocoMMotion is op basis van fitheid en leeftijd representatiever voor de Nederlandse populatie dan de studiepopulatie van MajesTEC-1. Na correctie van de LocoMMotion populatie, waarin patiënten meer overeenkomen met de populatie van MajesTEC-1, worden de verschillen tussen de studiepopulaties verkleind. Daarentegen wordt hierdoor de representativiteit voor de Nederlandse populatie verminderd omdat na correctie mogelijk jongere en fittere patiënten zwaarder meewegen. Het effect van teclistamab wat wordt gezien in de studie is daardoor mogelijk een overschatting van het effect wat behaald zal worden in de Nederlandse patiëntpopulatie.

In beide klinische studies (MajesTEC-1 en LocoMMotion) werden patiënten gevolgd vanaf de eerste dag van toediening van de behandeling, ook wel de AT populatie. In ITT populaties worden patiënten gevolgd vanaf inclusie van de studie, ongeacht of ze de behandeling daadwerkelijk kregen. Deze populatie geeft een realistischer beeld weer van de praktijk dan de AT populatie aangezien minder fitte patiënten die komen te overlijden vóór het ontvangen van de behandeling niet meegenomen worden. Mogelijk is hierdoor de AT populatie fitter dan de ITT populatie. De bias die hierdoor ontstaat wordt mogelijk tegen elkaar opgeheven omdat in zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion de AT populatie gevolgd werden. Desondanks is het niet uit te sluiten dat beide studiepopulaties fitter zullen zijn en daarom de mogelijkheid is dat een groter effect werd behaald dan in de werkelijke, mogelijk minder fitte, Nederlandse patiëntpopulatie.

### Representativiteit Nederlandse patiënten LocoMMotion

LocoMMotion is door de beroepsgroep HOVON als representatief beschreven voor de Nederlandse patiëntpopulatie. Zo komen de meest gebruikte behandelingen in de studie overeen met de in tabel 1 beschreven gebruikte behandelingen in de Nederlandse praktijk. Echter, er wordt geschat dat in Nederland 85% behandeld zal worden met pomalidomide–cyclofosfamide–dexamethason, elotuzumab–pomalidomide–dexamethason en carfilzomib–dexamethason. In LocoMMotion bedroegen deze drie behandelingen slechts 29,4% van de behandelopties. Hoewel dit onzekerheid met zich mee kan brengen, worden in dit stadium van de aandoening de toegepaste behandelingen niet toegepast uit een duidelijke voorkeur die voortkomt uit robuuste data. Voor triple refractaire patiënten zijn in wezen geen behandelopties. Voor triple exposed patiënten zijn die er mogelijk wel, hoewel maar een beperkte overlevingswinst verwacht zal worden. Door de beroepsgroep wordt dan ook geen voorkeursbehandeling benoemd, maar een meest toegepaste behandelmix. Hoewel de behandelmix van de Nederlandse praktijk verschilt van de behandelmix van LocoMMotion is het onduidelijk in hoeverre de overlevingswinst tussen de respectievelijke populaties zullen verschillen. Omdat de overleving van de populatie van LocoMMotion door de beroepsgroep als representatief beschouwd voor de Nederlandse populatie wordt het cohort, ondanks de onzekerheden die het met zich meebrengt, als aanvaardbaar beschouwd.

### Kwaliteit van leven

In Martin et al. 2024 werden kwaliteit van leven gerelateerde uitkomsten van MajesTEC-1 gepresenteerd. Deze werden onderzocht aan de hand van de EQ-5D-5L VAS en EORTC QLQ-C30 (algehele kwaliteit van leven, pijn, vermoeidheid en misselijkheid en braken) vragenlijsten. Hierin geldt dat  $\geq 7$  punten verschil in de EQ-5D-5L VAS en  $\geq 10$  punten in de EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant wordt geacht. Meer dan 77% van de patiënten vulden de door patiënt gerapporteerde vragenlijsten van de EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-5L in bij aanvang de studie en de 8<sup>ste</sup> teclistamab cyclus. Ten opzichte van baseline toonde teclistamab na 12 cycli een klinisch relevant effect in de EORTC QLQ-C30 voor pijn (19,9 punten) en EQ-5D-5L VAS (11,2 punten). De EORTC QLQ-C30 voor algehele kwaliteit van leven was met 9 punten nipt niet klinisch relevant.<sup>[28]</sup>

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het effect van BKA op de kwaliteit van leven in de vorm van een peer-reviewed publicatie. Er kan daarom geen uitspraak gedaan worden over het relatieve effect van teclistamab ten opzichte van BKA. Wel werd een in *American Society of Clinical Oncology* gepubliceerde abstract de kwaliteit van leven onderzocht van de patiënten uit LocoMMotion. Van de geïncludeerde patiënten vulden 76% de EORTC QLQ-C30 vragenlijst in. Tijdens behandeling met BKA werd voor de algehele kwaliteit van leven een toename van 1,9 (–1,4 tot 5,1) gevonden ten opzichte van baseline. In een naïeve indirecte vergelijking zou het verschil tussen teclistamab en BKA resulteren in een verschil van 7,1 punten.<sup>[29]</sup> Deze gegevens kunnen daarentegen niet meegewogen worden in de eindbeoordeling omdat ze niet afkomstig zijn uit een peer-reviewed publicatie.

In de scoping met de HOVON beroepsgroep en de patiëntenverenigingen van HEMATON en NFK werd overigens het belang van PFS als een op zich staande cruciale uitkomstmaat besproken. Hierin werd verduidelijkt hoe voor multipel myeloom een onderdrukking van de ziekte voor een vermindering van pijn en vermoeidheid kan zorgen. Dit werd ook in de studie van Martin et al. 2024 aangetoond. Indien deze vermoeidheid dermate afneemt kunnen patiënten mogelijk weer activiteiten of werk oppakken die sinds verzwakking door hun ziekte niet meer mogelijk was. De klinische relevantie van het verschil ten opzichte van BKA is daarentegen niet aangetoond, zoals hierboven beschreven.

### ORR

Hoewel de ORR niet beschouwd wordt als cruciale uitkomstmaat, was het in beide individuele studies en Moreau et al. 2023 en Moreau et al. 2024 de primaire uitkomstmaat. In Moreau et al. 2024 van teclistamab vs BKA bedroeg de ORR respectievelijk 63,0% en 31,9%. In de Moreau et al. 2024 bedroeg de gecorrigeerde ORR van BKA (LocoMMotion) 25,9%, resulterend in een gewogen RR 2,44 (95% BI: 1,79 tot 3,33;  $p < 0,0001$ ).

De enkelarmige studieopzet van MajesTEC-1 is aanvaardbaar voor markttoelating van EMA door onder anderen het gebrek aan een voorkeursbehandeling in de vierde lijn en de slechte prognose van MM in dit stadium. Wel loopt er momenteel een gerandomiseerde fase 3 studie waarin teclistamab in combinatie met daratumumab vergeleken wordt met BKA in patiënten met RRMM met 1 tot 3 voorgaande behandellijnen (MajesTEC-3, MMY3001). De interim en primaire analyses worden respectievelijk in Q3 2023 en Q3 2024 verwacht.<sup>[30]</sup>

### Overige indirecte vergelijkingen

#### *Moreau et al. 2023<sup>[22]</sup>*

De indirecte vergelijking van Moreau et al. 2024 was gebaseerd op Moreau et al. 2023. In Moreau et al. 2023 werd minder mature data gebruikt van MajesTEC-1 (cutoff maart 2022) en LocoMMotion (cutoff mei 2021). De mediane follow-up bij deze initiële indirecte vergelijking was destijds 14,1 maanden in MajesTEC-1 en 11,0 maanden in LocoMMotion. In Moreau et al. 2023 bedroeg de mediane OS van teclistamab 18,3 maanden (95% BI: 14,9 tot nog niet bereikt) en de gecorrigeerde mediane OS van BKA 13,5 maanden. De puntschatter voor de OS (HR 0,77; 95% BI: 0,55 tot 1,09;  $p = 0,142$ ) was in deze indirecte vergelijking niet klinisch relevant of statistisch significant, in tegenstelling tot Moreau et al. 2024. Een mogelijke verklaring voor het verschil in OS en de puntschatter voor het effect op de OS is maturiteit van de data, waarin de mediane follow-up van beide studies zich onder de mediane OS lagen.<sup>[22]</sup>

#### *Mateos et al. 2023<sup>[19]</sup>:*

Mateos et al. 2023 is een indirecte vergelijking van MajesTEC-1 en een samengestelde vergelijkende controle cohort waarin individuele patiënt data is gebruikt uit 4 daratumumab studies in RRMM patiënten ( $n = 427$ ). De patiënten uit het controlecohort werden retrospectief geselecteerd op basis van de in- en exclusiecriteria van MajesTEC-1. Er werden in het samengestelde vergelijkende cohort 248 verschillende behandelingsregimes gebruikt. Hiervan waren de meest toegepaste behandelingen carfilzomib-dexamethason (6,3%), pomalidomide-dexamethason (5,3%) en onderzoeksbehandelingen (5,2%).

In de indirecte vergelijking werd gecorrigeerd met behulp van de IPTW-methode, zoals beschreven onder 3.2 *Kenmerken geïncludeerde studies: Moreau et al. 2023*, voor verschillen in baseline prognostische patiëntkarakteristieken tussen populaties van MajesTEC-1 en het samengestelde vergelijkende cohort.

In de indirecte vergelijking werd de ORR,  $\geq$ VGPR, OS, PFS en *time to next treatment* (tijd tot volgende behandeling [TTNT]) vergeleken tussen de twee AT behandelarmen. De mediane follow-up bij deze indirecte vergelijking was destijds 14,1 maanden in MajesTEC-1

In Mateos et al. 2023 resulteerde behandeling met teclistamab in vergelijking met de gecorrigeerde vergelijkende cohort in een gewogen relatief effect op de OS van HR 0,54 (95% BI: 0,40; 0,73,  $p < 0,0001$ ) na een mediane follow-up van 14,1 voor teclistamab en 30,9 maanden in het vergelijkende cohort. Het gewogen relatief effect op de PFS bedroeg HR 0,59 (95% BI: 0,46; 0,78,  $p < 0,0001$ ).<sup>[19]</sup> Teclistamab resulteerde op basis van de resultaten in Mateos et al. 2023 in een klinisch relevant effect op zowel de OS als de PFS.



*Krishnan et al. 2023<sup>[20]</sup>:*

Krishnan et al. 2023 is een indirecte vergelijking van MajesTEC-1 en een samengestelde vergelijkende controle cohort waarin individuele patiënt data is gebruikt het Flatiron Health database (n=420). De patiënten uit het controlecohort werden geselecteerd op basis van de in- en exclusiecriteria van MajesTEC-1. Het totale aantal verschillende behandelingsregimes van het samengestelde vergelijkende cohort werd niet gerapporteerd. De meest toegepaste behandelingen waren dexamethasone-elotuzumab-pomalidomide (5,7%), daratumumab-dexamethasone-pomalidomide (5,1%) en onderzoeksbehandelingen (4,8%). De index datum was de start van de ontvangen behandeling. Individuele patiënten konden meerdere behandellijnen hebben ontvangen sinds indexdatum. Deze patiënten telden dan meerdere malen mee, op basis van het aantal ontvangen behandelingen, zolang de patiënten aan het begin van iedere nieuwe behandeling voldeden aan de inclusiecriteria.

In de indirecte vergelijking werd, gecorrigeerd met behulp van de IPTW-methode, zoals beschreven onder 3.2 *Kenmerken geïncludeerde studies: Moreau et al. 2023*, voor verschillen in baseline prognostische patiëntkarakteristieken tussen populaties van MajesTEC-1 en het samengestelde vergelijkende cohort.

In de indirecte vergelijking werd de OS, PFS en TTNT vergeleken tussen de AT behandelarmen. Omdat de tijd tot progressie (PFS) niet in alle patiëntdata gegeven waren werd de PFS gedefinieerd als de tijd tot progressie, start van een volgende behandeling of sterfte, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed.

Respectievelijk bedroegen de gewogen HR's voor de OS en PFS in Krishnan et al. 2023 0,82 (95% BI: 0,59 tot 1,14; p=0,223) en 0,43 (95% BI: 0,33 tot 0,56; p<0,0001) na een mediane follow-up van 18,2 maanden in het vergelijkende cohort.<sup>[20]</sup> Aan de hand van de resultaten van Krishnan et al. 2023 resulteerde teclistamab wel in een klinisch relevant effect op de PFS, maar niet in een klinisch relevant of statistisch significant effect op OS.

In de studies van Moreau et al. 2023, Mateos et al. 2023 en Krishnan et al. 2023 zijn dezelfde vormen van bias en onzekerheden aanwezig als in Moreau et al. 2024 door de vergelijkbare studieopzet. Ook overlapt de 95% BI voor OS in alle studies de klinische relevantiegrens van 0,7 waardoor er ook in deze studies sprake is van een risico op onnauwkeurigheid. De indirecte vergelijkingen van de enkelarmige 1b/2 studie van teclistamab met de samengestelde vergelijkende cohorts resulteren in zeer lage kwaliteit van bewijs.

De retrospectieve samengestelde vergelijkende cohorts waren groter (Mateos et al. 2023: n=427, Krishnan et al. 2023: n=420) dan het LocoMMotion (n=248) cohort. De *effective sample size* in de respectievelijke studies waren n=195 en n=187. Hoewel de *effective sample size* van het LocoMMotion na correctie in Moreau et al. 2023 niet gerapporteerd is, is de verwachting dat ook deze kleiner is dan in de andere twee vergelijkende studies. Desondanks is het onwaarschijnlijk dat deze twee studies een betere kwaliteit van bewijs geven omdat de toegepaste behandelingen in de controle cohorts minder representatief zijn voor de Nederlandse patiëntpopulatie dan in het LocoMMotion cohort. Overigens werden in de studies van Moreau et al. 2023, Mateos et al. 2023 en Krishnan et al. 2023 minder mature data gebruikt voor teclistamab.

#### Vernieuwde richtlijnen

In deze beoordeling zijn, consequent met voorgaande beoordelingen van hemato-oncologische geneesmiddelen, de PASKWIL-criteria toegepast. Onlangs zijn de ESMO guidelines vernieuwd voor het beoordelen van klinische relevantie van effecten van nieuwe hemato-oncologische geneesmiddelen. Het Zorginstituut is ten tijde van

deze beoordeling in overleg met de HOVON beroepsgroep over de implementatie van deze nieuwe klinische relevantiegrenzen. Ook werd de PFS meegenomen in de beoordeling omdat voor OS een zeer lage kwaliteit van bewijs is. Het Zorginstituut is ook in overleg met de HOVON beroepsgroep over het belang van PFS als een op zich staande cruciale uitkomstmaat.

Het Zorginstituut heeft deze mogelijke wijzigingen onderzocht maar niet toegepast in de in de huidige beoordeling, om te evalueren of de eindbeoordeling gewijzigd zou worden indien deze geïmplementeerd zouden worden. Er wordt geacht dat het eindoordeel ongewijzigd zou blijven en eenzelfde conclusie getrokken zou worden ten aanzien van de stand van wetenschap en praktijk.

### 3.4 Ongunstige effecten

In de indirecte vergelijking van Moreau et al. 2023 en Moreau et al. 2024 werden geen ongunstige effecten onderzocht. In zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion werden de AT populatie onderzocht. Alle gerapporteerde ongunstige effecten waren daarom *treatment-emergent adverse events* (bij behandeling optredende ongunstige effecten [TEAE]).

Alle met teclistamab behandelde patiënten ervoeren ongunstige effecten, waarvan de meest voorkomende cytokine release syndroom (CRS [72,1%]) en van hematologische aard (neutropenie [70,9%], anemie [52,1%] en trombocytopenie [40,0%]) waren.<sup>[30]</sup>

Bij BKA ervoerde 83,5% van de patiënten ongunstige effecten waarvan de meest voorkomende infecties en besmettingen (28,6%) en van hematologische aard (anemie [25,8%], trombocytopenie [23,0%] en neutropenie [15,7%]) waren.<sup>[11]</sup>

Tabel 2: Ongunstige effecten van teclistamab vergeleken met BKA bij volwassen patiënten met RRMM, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie

	teclistamab	BKA
meest frequent (>20%)	CRS, neutropenie, anemie, trombocytopenie, lymphopenie, diarree, vermoeidheid, misselijkheid, erytheem op de injectieplaats, koorts, hoofdpijn, arthralgie, constipatie, hoesten.	Anemie, trombocytopenie, infecties en besmettingen,
ernstig	COVID-19, pneumonitis, CRS, algehele fysieke verslechtering, koorts	Niet gerapporteerd

BKA: behandeling naar keuze van behandelende arts; CRS: Cytokine release syndroom

#### Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion werden geen *interventiegerelateerde* graad 3-5- of *interventiegerelateerde* ernstige ongunstige effecten gerapporteerd. Om deze reden worden graad 3-4 ongunstige effecten, ongunstige effecten met dodelijke afloop en ernstige ongunstige effecten (allen ongeacht of deze gerelateerd zijn aan de behandeling) in beide behandelingen besproken.

In 94,5% van de patiënten die behandeld waren met teclistamab (MajesTEC-1) vonden graad 3-4 ongunstige effecten plaats.<sup>[27]</sup> De meest voorkomende graad 3-4

ongunstige effecten bij behandeling van teclistamab waren cytopeniën (neutropenie 64%; anemie 37%; trombocytopenie 21%; en lymfopenie 33%), pneumonitis (19%) en COVID-19 (12%).<sup>[30]</sup> BehBKA (LocoMMotion) leidde in 52,8% van de patiënten tot graad 3-4 TEAE. De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten waren trombocytopenie (17,7%), anemie (10,9%), neutropenie (13,3%), en infecties en besmettingen (6,5%).<sup>[11]</sup>

11,5% van de met teclistamab behandelde patiënten hadden ongunstige effecten met een dodelijke afloop. Hiervan waren 3,0% interventiegerelateerd en 8,5% niet interventiegerelateerd. Van de niet interventiegerelateerde ongunstige effecten met dodelijke afloop was COVID-19 de meest voorkomende oorzaak (6,1%).<sup>[31]</sup> BKA leidde in 7,7% van de patiënten tot ongunstige effecten met dodelijke afloop, met infectie als meest voorkomende oorzaak (4,4%).<sup>[11]</sup> Het is niet gerapporteerd welk deel hiervan interventiegerelateerd waren.

Er kan geen uitspraak worden gedaan over de hoe de incidentie van *interventiegerelateerde* ongunstige effecten ten gevolge van de behandeling van teclistamab zich verhouden ten opzichte van BKA omdat hiervoor bewijs ontbreekt. Om deze reden worden de ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd zijn aan de behandellijn) met elkaar vergeleken.

Teclistamab gaf in 64,8% van de patiënten ernstige ongunstige effecten, terwijl BKA in 33,9% van de patiënten ernstige ongunstige effecten gaf. De meest voorkomende ernstige ongunstige effecten bij teclistamab waren COVID-19 (14,5%), pneumonitis (10,3%), CRS (8,5%), koorts (5,5%) en algehele verslechtering van de fysieke conditie (5,5%).<sup>[31]</sup> In LocoMMotion werd niet gerapporteerd welke ernstige ongunstige effecten optraden.

Op basis van de gepubliceerde percentages ernstige ongunstige effecten bedroeg de door ZIN berekende risk ratio (RR) 1,91 (95% BI: 1,56; 2,36). Hiermee is de puntschatter groter dan de default grenswaarde (1,25). Dit duidt op een klinisch relevante verhoging van incidentie ernstige ongunstige effecten.

De gegevens over de ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd zijn aan de behandeling) zijn gebaseerd op een indirecte, niet gecorrigeerde, vergelijking van een enkelarmige studie en een vergelijkende cohort. Door de observationele aard van het controlecohort en de indirecte vergelijking van twee enkelarmige studies bestaat er een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast werden de verschillen in prognostische patiëntkarakteristieken niet gecorrigeerd voor deze uitkomstmaat en is het effect indirect bewijs voor interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. Er is daarom zeer ernstig risico van indirect bewijs. Door het zeer ernstig risico op zowel bias als indirect bewijs is de kwaliteit van het bewijs zeer laag.

#### Gradeconclusie:

Het effect van teclistamab ten opzichte van BKA op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten zoals gemeten door het effect op de kans op ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd zijn aan de behandeling) is zeer onzeker.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de teclistamab-populatie staakten 1,2% van de patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten bij BKA van het vergelijkende cohort van LocoMMotion was onbekend.

#### Gradeconclusie:

Het effect van teclistamab ten opzichte van BKA op het percentage stakers als

gevolg van ongunstige effecten is onbekend. Dit omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

In zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion werden geen interventiegerelateerde ongunstige effecten maar TEAE gerapporteerd. TEAE zijn ongunstige effecten die optreden vanaf toediening van het gebruikte geneesmiddel gedurende follow up periode. Hierin wordt geen onderscheid gemaakt of het ongunstige effect gerelateerd is aan het toegediende geneesmiddel.

Door een gebrek aan rapportage kunnen geen uitspraken gedaan worden over het effect van teclistamab op de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het percentage staker als gevolg van ongunstige effecten in vergelijking met BKA. Op basis van de beschikbare gegevens over de ongunstige effecten lijkt behandeling met teclistamab een negatiever bijwerkingenprofiel te hebben dan BKA. Toch is de mate waarin teclistamab voor meer ongunstige effecten zorgt onduidelijk door de indirecte vergelijking en de op verschil in in- en exclusiecriteria van de studies (zie pagina 18). Ook waren patiënten in de vergelijkende cohort, zoals besproken in de overige overwegingen van de gunstige effecten op pagina 22, ouder en minder fit dan de patiënten in MajesTEC-1. Aangezien ongunstige effecten niet onderzocht werden in de indirecte vergelijking van Moreau et al (2023) zijn er geen gewogen gegevens beschikbaar van de ongunstige effecten. De door ZIN uitgevoerde indirecte vergelijking maakt gebruik van ongecorrigeerde gegevens van ongunstige effecten uit LocoMMotion. Dit zou mogelijk kunnen leiden tot een onderschatting van het verschil in ongunstige effecten.

Het type ongunstige effecten waren tussen behandelingen in grote lijnen vergelijkbaar en komen overeen met de verwachte ongunstige effecten bij het ziektebeeld. Daarentegen was het meest voorkomende ongunstige effect van teclistamab, CRS, specifiek voor deze behandeling. Dit vond meestal gedurende de eerste cyclus en verhoging van de dosering binnen enkele dagen na toediening. Het werd met name behandeld door toediening van tocilizumab en was in, op één geval van graad 3 na, altijd van graad 1 of 2.

In LocoMMotion heerst mogelijk een onderschatting van de ongunstige effecten door de observationele aard van de studie. Behandelende artsen kunnen geneigd zijn om vaker ongunstige effecten te melden die klinisch relevant zijn of waarvoor geneesmiddelen op voorschrift vereist zijn. Zo werd er een verschil aangetoond in het percentage patiënten met graad 3-4 cytopenie op basis van gerapporteerde ongunstige effecten (34,3%) en laboratorium gegevens (64,8%).<sup>[11]</sup> Overigens werden in LocoMMotion mogelijk door het groot aantal verschillende behandelingen (~90) mogelijk meer verschillende ongunstige effecten gevonden met lagere frequenties dan in MajesTEC-1 dat uit één behandeling bestaat. Dit kan voor overschatting van ongunstige effecten ten opzichte van individuele behandelopties in LocoMMotion resulteren.

Verder heerst er door de beperkte follow-up en populatiegrootte onzekerheid over langtermijn ongunstige effecten van teclistamab zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie en hepatobiliaire ongunstige effecten.<sup>[30]</sup>

In de studies van Mateos et al. 2023 en Krishnan et al. 2023 werden geen ongunstige effecten gerapporteerd.

#### 3.5

##### **Ervaring**

De ervaring met Teclistamab is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met teclistamab bij patiënten RRMM

<i>teclistamab</i>	
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>	

### 3.5.1 *Conclusie ervaring*

De ervaring met teclistamab is gezien de markttoelating in 2022 beperkt. Het voert te ver om de ervaring met de verschillende regimes waaruit de vergelijkende behandeling kan bestaan te bespreken op deze plaats. De ervaring met deze verschillende regimes zal over het algemeen voldoende of zelfs ruim zijn.

## 3.6 **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.<sup>[1]</sup> Het voert te ver om de toepasbaarheid met de verschillende regimes waaruit de vergelijkende behandeling kan bestaan te bespreken op deze plaats. In deze paragraaf vermelden we daarom alleen de belangrijkste aspecten van de toepasbaarheid van teclistamab.

### *Contra-indicaties*

Er zijn contra-indicaties buiten overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen.

### *Specifieke groepen*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder. Verder worden er ook geen dosisaanpassingen aanbevolen voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie of met lichte of matige nierinsufficiëntie.

### *Interacties*

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met teclistamab.

Bij aanvang van behandeling met teclistamab zorgt afgifte van cytokinen voor CYP-450 onderdrukking. Het hoogste risico op interactie is naar verwachting aanwezig vanaf het begin van het teclistamab-opstartschema tot 7 dagen na de eerste onderhoudsdosis of tijdens een CRS-voorval. Gedurende deze periode moet worden gecontroleerd op toxiciteit of geneesmiddelconcentraties (bijv. ciclosporine) bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten met een smalle therapeutische breedte toegediend krijgen. De dosis van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel moet zo nodig worden aangepast.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

CRS kan optreden bij gebruik van teclistamab. Hierbij kunnen klinische klachten en symptomen ontstaan zoals onder anderen koorts, hypoxie, koude rillingen, hypotensie, tachycardie, hoofdpijn en verhoogde leverenzymen. Daarnaast kan het tot levensbedreigende complicaties leiden. Om het risico op CRS te verlagen moet de behandeling worden gestart volgens het opstartdoseringschema (zie doseringsadvies in rubriek 1.1). Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk

worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen. Behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab en/of corticosteroïden moet worden ingesteld op basis van de ernst van CRS.

Ernstige en levensbedreigende immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden na behandeling met teclistamab zoals immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom en (fatale) infecties. Daarnaast is hypogammaglobulinemie gemeld bij patiënten die teclistamab kregen. Verder kan reactivatie van hepatitis B-virus optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen gericht tegen B-cellen en kan in sommige gevallen leiden tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden. Er moet daarom gemonitord worden op patiënten met risico's voor deze bijwerkingen tijdens en in het geval van hepatitis B-virus reactivatie tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling met teclistamab. Veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met teclistamab is niet onderzocht. Vaccinaties met levende virale vaccins wordt daarom niet aanbevolen 4 weken voor, tijdens en 4 weken voor na behandeling met teclistamab.

Neutropenie en febrile neutropenie zijn gemeld bij patiënten die teclistamab kregen. Het complete bloedbeeld moet daarom bij de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

#### *Overig*

Teclistamab heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen gedurende 48 uur na voltooiing van het opstartdoseringschema van teclistamab het besturen van een voertuig of zware of potentieel gevaarlijke machines vermijden.

### **3.7**

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Teclistamab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van teclistamab

	<i>teclistamab</i>
Toedieningswijze	subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	aanvankelijk tijdens het opstartdoseringschema eenmaal om de dag gedurende 5 dagen, vervolgens eenmaal per week



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Teclistamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met RRMM die minimaal drie eerdere behandelingen (d.w.z. behandelingslijnen) hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

In de Nederlandse richtlijn van HOVON wordt voor deze patiënten in de vierde lijn geen voorkeursbehandeling aangewezen. Patiënten worden daarom behandeld met een BKA.

In dit rapport wordt antwoord gegeven op de vraag of teclistamab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Uit het literatuuronderzoek kwamen vier studies die voldeden aan de in- en exclusiecriteria: Moreau et al. 2023, Mateos et al. 2023, Krishnan et al. 2023 en Moreau et al. 2024. In alle studies werden de resultaten van MajesTEC-1, een enkelarmige- niet vergelijkende fase 1b/2 studie van teclistamab in de bovengenoemde patiënten, indirect vergeleken met externe cohorts. Alle studies maakten gebruik van een gewogen indirecte vergelijking waarin de verschillen in studiepoulaties geminimaliseerd werden door de externe cohorts met behulp van een weging van relevantie prognostische factoren meer overeen te laten komen met de MajesTEC-1 studiepoulatie. De HOVON beroepsgroep heeft aangegeven dat de studiepoulatie en algehele overleving van LocoMMotion representatief is voor de Nederlandse patiëntpoulatie. Daarnaast sluit dit cohort, in vergelijking met de andere cohorts, het beste aan op de Nederlandse praktijk op basis van de toegepaste behandelingen. Aan de hand van de bovengenoemde factoren en de meest recente data is de indirecte vergelijking van Moreau et al. 2024, met LocoMMotion als controle-arm, aangewezen voor de hoofdanalyse.

Op grond van de indirecte vergelijking van Moreau et al. 2024 kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- 1 Teclistamab resulteert in een verlenging van de mediane OS: 21,9 maanden vs 13,8 maanden voor BKA (HR 0,70; 95% BI: 0,53 tot 0,91). De gewogen mediane OS van BKA bedroeg 11,8 maanden. De puntschatter voor het gecorrigeerde verschil in OS (HR 0,64; 95% BI: 0,46 tot 0,88;  $p < 0,01$ ) ligt onder de klinische relevantiegrens (HR 0,7). Ook ligt de gecorrigeerde overlevingswinst (10,1 maanden) boven de klinische relevantiegrens ( $\geq 5$  maanden). Daarentegen is het relatieve effect op de algehele overleving van teclistamab ten opzichte van BKA onzeker door een zeer lage kwaliteit van bewijs.
- 2 PFS is meegewogen als surrogaat uitkomstmaat door de zeer lage kwaliteit van bewijs van het effect op OS. De mediane PFS voor teclistamab bedroeg 11,3 maanden vergeleken met de gecorrigeerde mediane PFS voor BKA van 4,1 maanden. Het gewogen relatieve effect op PFS is HR 0,48 (95% BI: 0,35 tot 0,64,  $p < 0,0001$ ). Hoewel de puntschatter en de progressievrije overlevingswinst klinisch relevant is, is de overlevingsduur zoals geschat door de PFS is zeer onzeker door een zeer lage kwaliteit van bewijs.

De kwaliteit van leven en ongunstige effecten werden niet onderzocht in Moreau et al. 2024 of de andere indirecte vergelijkingen. Op basis van de gegevens uit een naïeve vergelijking tussen MajesTEC-1 en LocoMMotion kunnen de volgende



conclusies getrokken worden met betrekking tot deze uitkomstmaten:

- 1 Het relatieve effect op de kwaliteit van leven van teclistamab vergeleken met BKA is onbekend door het ontbreken van bewijs.
- 2 De interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten werden in beide studies niet gerapporteerd.  
De incidentie ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd waren aan de behandeling) was hoger bij behandeling van teclistamab (64,8%) dan bij BKA (33,9%). De door ZIN berekende risk ratio (RR) voor de incidentie ernstige ongunstige effecten bedroeg 1,91 (95% BI: 1,56; 2,36). Ondanks dat de RR boven de klinische relevantiegrens ( $>1,25$ ) ligt ( $>1,25$ ) was het bewijs van zeer lage kwaliteit door een ernstig risico op bias en indirect bewijs. Het effect van teclistamab ten opzichte van het controlecohort op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten, zoals gemeten door de ernstige ongunstige effecten (ongeacht of deze gerelateerd is aan de behandeling) is daarom zeer onzeker.
- 3 Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten bedroeg 1,2% bij behandeling met teclistamab. Voor deze uitkomstmaat was er geen bewijs voor de BKA. Het relatieve effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is onbekend door het ontbreken van bewijs.

Voor zowel de gunstige als de ongunstige effecten heerst onzekerheid over het relatieve effect van teclistamab vergeleken met BKA. Dit is met name het gevolg van de indirecte vergelijking van de enkelarmige studie van teclistamab met de observationele studie voor BKA. Teclistamab heeft een conditionele marktgoedkeuring gekregen op basis van de fase 1b/2 MajesTEC-1 studie omdat randomisering niet ethisch was door een gebrek aan effectieve behandelopties. Het is niet te verwachten dat hogere kwaliteit van bewijs beschikbaar komt voor teclistamab monotherapie in de nabije toekomst.

Op basis van het voorliggende bewijs van de indirecte vergelijking wordt er een aanzienlijke en klinisch relevante overlevingswinst aangetoond. Ondanks de onzekerheid als gevolg van de indirecte vergelijking en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het effect op de overleving (en PFS) zwaar mee in de eindbeoordeling. Ondanks een toename in bijwerkingen lijkt teclistamab mogelijk ook een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven, met name op het specifieke domein van pijn. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met teclistamab zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving waardoor een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel acceptabel is.

#### 4.2 Eindconclusie

Teclistamab voldoet aan de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

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

((teclistamab) AND ((physician's choice) OR (standard of care))) AND ((multiple myeloma) OR (MM)) AND ((refractory) OR (relapsed))



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde 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
Moreau, 2023	Indirecte vergelijking van MajesTEC-1 (follow-up 14,1 maanden) en het vergelijkende cohort uit LocoMMotion (follow-up 11,0 maanden; in de indirecte vergelijking is gebruik gemaakt van ongepubliceerde data van een verlengde follow-up van 16,1 maanden). MajesTEC-1 is een open-label, enkelarmige fase 1b/2 klinische studie van teclistamab bij volwassen patiënten met recidiverend/refractair drievoudige klasse-blootgestelde multipel myeloom (RRMM). LocoMMotion is een real-world prospectieve, multinationale, niet-interventionele studie van BKA bij patiënten met drievoudige klasse-blootgestelde RRMM.	MajesTEC-1: n= 165  LocoMMotion: n= 248	MajesTEC-1: volwassen patiënten met recidiverend/refractair drievoudige klasse-blootgestelde (eerder behandeld met een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam) multipel myeloom.  LocoMMotion: volwassen patiënten met 3 of meer voorgaande behandellijnen, dubbel refractair voor een proteasoomremmer (PI) en een immunomodulerend middel (IMiD); een PI, IMiD en een anti-CD38 antilichaam hebben ontvangen; en ziekteprogressie hebben vertoond op hun laatste behandellijn.	MajesTEC-1: in fase 1b kregen patiënten 0,3 tot 720 µg/kg IV of 80 tot 3000 µg/kg SC toegediend, in fase 2 kregen patiënten 1.5 mg/kg SC toegediend.  LocoMMotion: BKA, waarvan carfilzomib-dexamethason, cyclofosfamide-dexamethason-pomalidomide, dexamethason-pomalidomide en dexamethason-ixazomib-lenalidomide de meest toegepaste behandelregimes waren.	ORR, ≥ VGPR, ≥ CR, DOR, PFS en OS	Bij de indirecte vergelijking van twee enkelarmige studies bestaat een risico op selectiebias, residual confounding en bias door gebrek aan blindering.

<p>Moreau, 2024</p>	<p>Opvolgende studie van Moreau 2023.</p> <p>Indirecte vergelijking van MajesTEC-1 (follow-up 22,8 maanden) en het vergelijkende cohort uit LocoMMotion (follow-up 26,4 maanden).</p> <p>Naast de vergelijking met het LocoMMotion cohort werd ook een vergelijking gemaakt met een het gepoolde cohort van LocoMMotion+MoMMent. MoMMent is een opvolgende observationele studie van LocoMMotion, maar wordt als minder bruikbaar geacht door toepassing van behandelingen die in Nederland (nog) niet vergoed worden.</p>	<p>MajesTEC-1: n= 165</p> <p>LocoMMotion: n= 248</p> <p>(LocoMMotion+ MoMMent: n=302)</p>	<p>zie Moreau, 2023</p>
---------------------	--	---	-------------------------

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Mateos 2023	Indirecte vergelijking van MajesTEC-1 (zie Moreau 2023) en een samengestelde vergelijkende cohort uit lang termijn follow-up van 4 klinische studies van daratumumab in RRMM: APOLLO, POLLUX, CASTOR en EQUULEUS. Hierin werd minder mature data voor teclistamab en een minder passende vergelijkende cohort gebruikt dan in Moreau et al. 2024.
Krishnan 2023	Indirecte vergelijking van MajesTEC-1 en een samengestelde vergelijkende cohort van real-world data uit het Flatiron Health database (follow-up 18,2 maanden). Hierin werd minder mature data voor teclistamab en een minder passende vergelijkende cohort gebruikt dan in Moreau et al. 2024.

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	14 oktober 2022	Samenvatting van de productkenmerken teclistamab
EMA	21 juli 2022	European Public Assessment Report (EPAR) teclistamab
HOVON	11 mei 2021	Richtlijn Multipel Myeloom
ESMO	28 maart 2023	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale: Haematological Malignancies

## Bijlage 5: Baseline tabel

Covariate	Categories	Teclistamab (MajesTEC-1) (%) (N = 165)	LocoMMotion unadjusted		LocoMMotion ATT- adjusted	
			RWPC cohort (%) (N = 248)	SMD	RWPC cohort (%) (N = 248)	SMD
Refractory status <sup>a</sup>	≤ Double <sup>b</sup>	37 (22.4)	66 (26.6)	0.422	52 (20.9)	0.159
	Triple <sup>c</sup>	20 (12.1)	61 (24.6)		30 (12.1)	
	Quadruple <sup>d</sup>	58 (35.2)	79 (31.9)		74 (29.6)	
	Penta <sup>e</sup>	50 (30.3)	42 (16.9)		93 (37.3)	
ISS stage at study entry	I	87 (52.7)	80 (32.3)	0.620	132 (53.4)	0.018
	II	58 (35.2)	77 (31.0)		87 (35.1)	
	III	20 (12.1)	91 (36.7)		29 (11.6)	
Time to progression in previous line	< 3 months	50 (30.3)	57 (23.0)	- 0.166	92 (37.1)	0.145
	≥ 3 months	115 (69.7)	191 (77.0)		156 (62.9)	
Extramedullary disease <sup>f</sup>	Yes	28 (17.0)	24 (9.7)	- 0.216	49 (19.8)	0.074
	No	137 (83.0)	224 (90.3)		199 (80.2)	
Number of previous LOTs	≤ 4	78 (47.3)	126 (50.8)	0.071	106 (42.8)	- 0.090
	> 4	87 (52.7)	122 (49.2)		142 (57.2)	
Years since diagnosis	< 6	81 (49.1)	119 (48.0)	- 0.022	113 (45.6)	- 0.068
	≥ 6	84 (50.9)	129 (52.0)		135 (54.4)	
Average duration of prior lines	< 10 months	41 (24.8)	55 (22.2)	0.132	68 (27.5)	0.071
	10–14 months	51 (30.9)	67 (27.0)		70 (28.3)	
	≥ 15 months	73 (44.2)	126 (50.8)		110 (44.2)	
Age	< 65 years	86 (52.1)	88 (35.5)	- 0.340	138 (55.7)	0.071
	≥ 65 years	79 (47.9)	160 (64.5)		110 (44.3)	



Covariate	Categories	Teclistamab (MajesTEC-1) (%) (N = 165)	LocoMMotion unadjusted		LocoMMotion ATT- adjusted	
			RWPC cohort (%) (N = 248)	SMD	RWPC cohort (%) (N = 248)	SMD
Hemoglobin (g/dL)	< 12	124 (75.2)	177 (71.4)	- 0.086	192 (77.5)	0.055
	≥ 12	41 (24.8)	71 (28.6)		56 (22.5)	
LDH (units/L)	< 280	123 (74.5)	171 (69.0)	- 0.125	185 (74.7)	0.004
	≥ 280	42 (25.5)	77 (31.0)		63 (25.3)	
Creatinine clearance (mL/ min)	< 60	44 (26.7)	99 (39.9)	0.286	65 (26.3)	0.085
	60 to < 90	73 (44.2)	87 (35.1)		101 (40.9)	
	≥ 90	48 (29.1)	62 (25.0)		81 (32.8)	
ECOG PS	0	55 (33.3)	67 (27.0)	- 0.138	73 (29.3)	- 0.088
	1-2	110 (66.7)	181 (73.0)		175 (70.7)	
Sex	Male	96 (58.2)	135 (54.4)	- 0.076	139 (56.2)	- 0.040
	Female	69 (41.8)	113 (45.6)		109 (43.8)	
MM type	IgG	91 (55.2)	100 (40.3)	- 0.300	149 (60.1)	0.101
	Non-IgG	74 (44.8)	148 (59.7)		99 (39.9)	
Previous hematopoietic stem cell transplant	Yes	135 (81.8)	160 (64.5)	- 0.398	208 (83.7)	0.051
	No	30 (18.2)	88 (35.5)		40 (16.3)	

The pre-weighting and post-weighting distributions of baseline prognostic factors by intervention group are shown. SMDs > 0.2 are considered to indicate important imbalances between groups. Results were adjusted for refractory status, ISS stage, time to progression on last regimen, extramedullary plasmacytomas, number of previous LOTs, years since MM diagnosis, average duration of previous lines, age, hemoglobin levels, LDH levels, creatinine clearance, ECOG PS, sex, type of MM, and previous hematopoietic stem cell transplant. Because the adjusted n values are derived as the sum of ATT weights, some covariate categories may not sum to the original total N due to approximation.

*ATT* average treatment effect in the treated, *ECOG PS* Eastern Cooperative Oncology Group performance status, *IgG* immunoglobulin G, *IMiD* immunomodulatory agent, *IPTW* inverse probability treatment weighting, *ISS* International Staging System, *LDH*, lactate dehydrogenase, *LOT*, line of therapy, *mAb*, monoclonal antibody, *MM*, multiple myeloma, *PI* proteasome inhibitor, *Q2W* every other week, *RWPC* real-world physician's choice of therapy, *SMD* standardized mean difference

<sup>a</sup>Refractoriness was defined as progressive disease/relapse (physician's choice cohort) and by International Myeloma Working Group consensus criteria (MonumenTAL-1)

<sup>b</sup>Refractory status less than triple refractory

<sup>c</sup>Refractory to 1 IMiD, 1 PI, and 1 anti-CD38 mAb

<sup>d</sup>Refractory to  $\geq 2$  IMiDs, 1 PI, and 1 anti-CD38 mAb or  $\geq 2$  PIs, 1 IMiD, and 1 anti-CD38 mAb

<sup>e</sup>Refractory to  $\geq 2$  IMiDs,  $\geq 2$  PIs, and 1 anti-CD38 mAb

<sup>f</sup>Refers to soft-tissue mass that is not in contact with bone; does not include bone-based plasmacytomas

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohort studies

<b>Selection</b>	
Representativeness of the exposed cohort	Somewhat representative of the average patient in the community Er is door middel van propensity scores ervoor gezorgd dat de populaties met elkaar overeen kwamen. Daarentegen zullen er altijd verschillen zijn in prognostische factoren die niet gemeten zijn (unmeasured confounding), die niet bekend zijn of waarvoor niet gecorrigeerd kon worden, bijvoorbeeld vanwege te veel missings (residual confounding). Zo kunnen er bijvoorbeeld door de hogere leeftijd en de inferieure fitheid (ECOG en ISS) van de LocoMMotion populatie, waar wel voor gecorrigeerd wordt, andere complicaties een rol spelen waarvoor niet gecorrigeerd is.
Selection of the non-exposed cohort (selectie)	Drawn from a different source. Zie representativeness of exposed cohort voor verdere uitleg.
Ascertainment of exposure (misclassificatie)	Secure record. De ITT populatie van zowel MajesTEC-1 en LocoMMotion waren patiënten die minimaal een dosis van de respectieve behandelingen hebben ontvangen. Daarentegen hebben 6 (2,4%) van de patiënten in de LocoMMotion cohort een bispecifiek antilichaam gekregen. Er wordt niet gespecificeerd welke dit zijn. Het kan daarom niet uitgesloten worden dat teclistamab gegeven is in dit cohort. Ook in de opvolgende behandeling werd in 6 (2,4%) van de patiënten in de LocoMMotion cohort een monoclonaal antilichaam, waaronder teclistamab, gegeven. Hoewel in een kleine proportie, kan er daarom sprake zijn van overlapping van exposure tussen de cohorts.  Nb: In beide gevallen worden patiënten die overlijden vóór het ontvangen van de behandeling (tussen de diagnose en dag 1 van behandeling) niet meegenomen in de analyse. Hierdoor vindt in beide studies exclusie plaats van mogelijk zeer zieke patiënten.
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Dit gaat over in hoeverre de uitkomst (differentiële) invloed heeft gehad op misclassificatie van de interventie. Dit speelt vooral een rol bij retrospectieve studies (case-control), waarin patiënten zelf moeten aangeven of ze de interventie hebben gehad (bijv. patiënten die een bepaalde uitkomst hebben herinneren zich beter dat ze de interventie hebben gehad). In de voorliggende beoordeling is dit niet aan de orde. Wie de interventie c.q. controle kreeg was reeds vastgelegd.
<b>Comparability</b>	
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Met de <i>inverse probability of treatment weighting</i> (IPTW) en de <i>average treatment effect in the treated</i> (ATT) methode werd getracht de populatie van de interventie en die van de controle meer op elkaar te laten lijken.


	<p>Nb:                  In de ATT methode worden propensity scores, die geschat worden met behulp van multivariabele logistische regressie van de baseline patiëntkarakteristieken, getransformeerd in ATT-<i>weights</i> die aan de LocoMMotion cohort toegewezen werden. Met behulp hiervan werden de baseline patiëntkarakteristieken van de opnieuw gewogen LocoMMotion cohort vergelijkbaar aan de studiestudiepopulatie van MajesTEC-1. De prognostische factoren die met name van belang zijn bij een indirecte vergelijking volgens de HOVON beroepsgroep: de tijd van diagnose tot behandeling in de 4e lijn en of patiënten op dat moment refractair zijn (triple/penta-refractair). Deze werden meegenomen in de correctie.</p>
<b>Outcome</b>	
Assessment of outcome	<p>Independent blind assessment                  De PFS en OS zijn objectieve uitkomstmaten. In zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion werden de uitkomstmaten beoordeeld door een <i>blinded response review committee</i>.</p>
Was follow-up long enough for outcomes to occur	<p>Yes                  De mediane follow up was 22,8 maanden in MajesTEC-1 en 26,4 in LocoMMotion. De minimale gewenste follow up is 12 maanden.</p>
Adequacy of follow up of cohorts	<p>In MajesTEC-1 waren volgens de CONSORT diagram geen patiënten gestopt met deelname door lost to follow-up. In LocoMMotion waren 4 patiënten lost to follow-up. De kans is klein dat hierdoor bias ontstaat.</p>

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel


Indirecte vergelijking teclistamab versus BKA bij volwassen patiënten met RRMM, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monokonaal anti-CD38 antilichaam en die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Teclistamab	BKA	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)	

Algehele overleving (OS) - op basis van IPTW-ATT analyse; AT populaties (follow-up voor teclistamab: mediaan 22,8 maanden; follow-up voor BKA: 26,4 maanden; MCID: HR 0,7 en >16 weken)

1	non-gerandomiseerde studies	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	68/165 (41.2%)	107/248 (43.1%)	<b>ongecorrigeerd: HR 0.70</b> (0.53 tot 0.91) <b>gecorrigeerd: HR 0.64</b> (0.46 tot 0.88) <sup>d</sup>	<b>Mediane OS</b> <b>teclistamab:</b> 21,9 maanden (95% BI: 15,1 tot nog niet bereikt) <b>BKA</b> <b>ongecorrigeerd:</b> 13,5 maanden (95% BI: 10,84 tot 17,0) <b>gecorrigeerd<sup>d</sup>:</b> 11,76 maanden (95% BI: 7,2 tot 15,9)	 Zeer laag
---	-----------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	----------------------	---------------	----------------	-----------------	---	---	--

Zoals gemeten met progressievrije overleving (PFS) - op basis van IPTW-ATT analyse; AT populaties (follow-up voor teclistamab: mediaan 22,8 maanden; follow-up voor BKA: 26,4 maanden; MCID: HR 0,7 en >16 weken)

1	non-gerandomiseerde studies	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>b*</sup>	niet ernstig	niet gevonden	95/165 (57.6%)	- <sup>f</sup>	<b>ongecorrigeerd: HR 0.52</b> (0.40 tot 0.67) <b>gecorrigeerd: HR 0.48</b> (0.35 tot 0.64) <sup>d</sup>	<b>Mediane PFS</b> <b>teclistamab:</b> 11,3 maanden (95% BI: 8,7-16,4) <b>BKA</b> <b>ongecorrigeerd:</b> 4,6 maanden (95% BI: 3,9 tot 5,6) <b>gecorrigeerd<sup>d</sup>:</b> 4,1 maanden (95% BI: 2,9 tot 4,9)	 Zeer laag
---	-----------------------------	---------------------------	--------------	-----------------------	--------------	---------------	----------------	----------------	---	--	--

Kwaliteit van leven op basis van Martin et al. 2024 (MCID: ≥7 punten verschil in de EQ-5D-5L VAS en ≥10 punten in de EORTC QLQ-C30)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Teclistamab	BKA	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	non-gerandomiseerde studies	<b>Niet te bepalen - er zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven bij behandeling met BKA</b>					n=165 ingevuld door ≥77%	<b>Niet te bepalen - er zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven bij behandeling met BKA</b>		<b>Teclistamab:</b> EORTC QLQ-C30: LS mean difference 9 punten EQ-5D-5L VAS: LS mean difference 11,2 punten <b>BKA: -</b>		⊕○○○ Zeer laag

**Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten**

Zoals gemeten met ernstige ongunstige effecten (ongeacht of het gerelateerd is aan de behandeling) (op basis van de individuele studies; as-treated populatie) - (follow-up voor teclistamab: mediaan 14,1 maanden; follow-up voor BKA: 11,0 maanden; MCID: RR 0,75 of 1,25)

2	non-gerandomiseerde studies	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	107/165 (64,8%)	84/248 (33,9%)	<b>RR 1.91*</b> (1.56 tot 2.36)	<b>308 meer per 1000</b> (van 190 meer tot 461 meer)	⊕○○○ Zeer laag
---	-----------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	------------------------------------	---	-------------------

**Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up voor teclistamab: mediaan 14,1 maanden; MCID: RR 0,75 of 1,25)**

1	non-gerandomiseerde studie	zeer ernstig <sup>h</sup>	niet van toepassing	zeer ernstig <sup>i</sup>	niet te beoordelen	niet gevonden	2/165 (1,2%)	niet gerapporteerd	niet te berekenen	niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag
---	----------------------------	---------------------------	---------------------	---------------------------	--------------------	---------------	--------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------

AT: as-treated; BKA: behandeling naar keuze van de behandelende arts; CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MCID: minimal clinically important difference (klinische relevantiegrens); RR: risk ratio

\*Het relatieve risico met 95% betrouwbaarheidsinterval is door het Zorginstituut berekend aan de hand van de gepubliceerde proporties in de studiepopulaties.

- Het betreft een indirecte vergelijking van twee enkelarmige, niet-gerandomiseerde studies. Om deze reden, en door de observationele aard van LocoMMotion, bestaat er een zeer ernstig risico op bias vanwege het ontbreken van randomisatie (selectiebias), en residual confounding (met 2 niveaus afgewaardeerd). De Newcastle Ottawa Scale (Bijlage 6) identificeerde geen extra risico's op bias.
- De LocoMMotion studiepopulatie is representatief voor de Nederlandse populatie. Er is gebruik gemaakt van inverse probability of treatment weighting (IPTW) en average treatment effect on the treated (ATT) weighting om voor de verschillen van prognostische patiëntkarakteristieken tussen de studiepopulaties te corrigeren. Na IPTW-ATT correctie van de patiëntpopulatie waren er geen significante verschillen tussen de populaties op basis van de relevantie prognostische patiëntkarakteristieken. Er wordt daarom niet nogmaals afgewaardeerd voor indirecte bewijs.
- De breedte van het 95% BI van de HR voor OS omvat de klinische relevantiegrens (0,7). Het 95% BI omvat daarmee zowel een klinisch relevant effect als geen klinisch relevant effect. Er bestaat om deze reden een ernstig risico op onnauwkeurigheid.
- Gebaseerd op de gecorrigeerde LocoMMotion populatie. De methode die gebruikt is om te corrigeren voor verschillen in prognose is inverse probability of treatment weighting (IPTW) gebruikmakend van de average treatment effect on the treated (ATT) weighting. Hierbij is rekening gehouden met de volgende prognostische factoren: refractaire status, International Staging System (ISS)-stadium, tijd tot progressie bij vorige behandelingslijn, extramedullaire ziekte, aantal eerdere behandelingslijnen, jaren sinds MM-diagnose, gemiddelde duur van eerdere behandelingslijnen, leeftijd, hemoglobinegehalte, lactaatdehydrogenasespiegels, creatinineklaring, ECOG-status, geslacht, type MM en eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie.
- PFS is een surrogaatkomstmaat voor de algehele overleving. Er is daarom een ernstig risico op indirect bewijs (met 1 niveau afgewaardeerd).
- Het aantal patiënten dat progressie heeft vertoond bij data cut-off is niet in detail beschreven in LocoMMotion. Het PFS-percentages na 12 maanden bedroeg 19,9% (95% BI: 13,6–27,0).
- Er werden in zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion geen ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd. Om deze reden worden de ernstige ongunstige effecten (ongeacht of het gerelateerd is aan de behandeling) meegenomen in de beoordeling. De ongunstige effecten zijn niet behandeld in de indirecte vergelijking. Hier worden daarom de gegevens van de individuele studies gerapporteerd waarvoor de populatie van LocoMMotion niet gecorrigeerd is. Omdat de ernstige ongunstige effecten (ongeacht of het gerelateerd is aan de behandeling) gebruikt worden door het ontbreken van gegevens over de ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en door de verschillen in prognostische factoren in de studiepopulaties is er een zeer ernstig risico op indirect bewijs (met 2 niveaus afgewaardeerd).
- MajesTEC-1 is een enkelarmige niet gerandomiseerde studie. Overigens is er geen bewijs voor het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten voor BKA. Hierdoor bestaat er een zeer ernstig risico op bias (met 2 niveaus afgewaardeerd).
- De studiepopulatie van MajesTEC-1 is jonger en mogelijk fitter dan de Nederlandse patiëntpopulatie. Er bestaat daarom een ernstig risico op indirect bewijs (met 1 niveau afgewaardeerd).



## Literatuur

1. SmPC Teclistamab (Tecvayli).
2. Sluisplaatsing brexucabtagene autoleucel (merknaam: Tecartus®) en teclistamab (merknaam: Tecvayli®). Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/brexucabtagene-autoleucel-merknaam-tecartus-en-teclistamab-merknaam-tecvayli-in-de-sluis-zijn-geplaatst>.
3. Wat is multipel myeloom (ziekte van Kahler)? . Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/multipel-myeloom-ziekte-van-kahler/algemeen/wat-is-multipel-myeloom-ziekte-van-kahler>.
4. Fairfield, H., et al., Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*, 2016. 1364(1): p. 32-51.
5. Rajkumar, S.V., et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2014. 15(12): p. e538-48.
6. Symptomen bij multiple myeloom. Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/multipel-myeloom-ziekte-van-kahler/algemeen/symptomen-bij-multipel-myeloom>.
7. IKNL. NKR cijfers. Multiple myeloom
8. Het multipel myeloom in Nederland, 2014-2017. Landelijk rapport van het hemato oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. 2020; Available from: <https://iknl.nl/getmedia/c5458b99-3920-4c16-a750-62cdd5f555f/IKNL-Landelijke-rapportage-2014-2017-MM.pdf>.
9. Overlevingscijfers van multipel myeloom Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/multipel-myeloom-ziekte-van-kahler/algemeen/overlevingscijfers-van-multipel-myeloom#:~:text=Hoe%20vaak%20komt%20multipel%20myeloom,is%3A%20de%20ziekte%20van%20Kahler>.
10. Richtlijn Behandeling Multiple Myeloom 2021. Available from: [https://hovon.nl/\\_asset/\\_public/WorkingGroups/WorkingGroups\\_MM/RICHTLIJN-behandeling-MM-2021-geautoriseerd-11-05-2021-1.pdf](https://hovon.nl/_asset/_public/WorkingGroups/WorkingGroups_MM/RICHTLIJN-behandeling-MM-2021-geautoriseerd-11-05-2021-1.pdf).
11. Mateos, M.V., et al., LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2022. 36(5): p. 1371-1376.
12. Etekal, T., et al., Time-to-event surrogate end-points in multiple myeloma randomised trials from 2005 to 2019: A surrogacy analysis. *Br J Haematol*, 2023. 200(5): p. 587-594.
13. Cartier, S., et al., Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat*, 2015. 38(3): p. 88-94.
14. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019. .
15. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor volwassenen met recidief of refractair DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
16. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) bij recidiverend en refractair multipel myeloom na ten minste drie eerdere behandelingen.



17. ESMO-MCBS:H. Evaluation form 2A For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS Available from: <https://www.esmo.org/content/download/759074/17863020/1/ESMO-MCBS-H-Evaluation-Form-2a-12-24-months.pdf>.
18. Aaronson, N.K., et al., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(5): p. 365-76.
19. Stead ML, B.J., Velikova G, et al., Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. . Br J Haematol* 1999; 104: 605-11.
20. Wagner LI, R.D., Jr., Weiss M, et al., Content development for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction. . *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 1094-104.
21. Mateos, M.V., et al., Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023. 23(5): p. 385-393.
22. Moreau, P., et al., Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*, 2023. 40(5): p. 2412-2425.
23. Krishnan, A., et al., Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *J Comp Eff Res*, 2023. 12(6): p. e220186.
24. Moreau, P., et al., Comparative Effectiveness of Teclistamab Versus Real-World Physician's Choice of Therapy in LocoMMotion and MoMMent in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*, 2024. 41(2): p. 696-715.
25. Janssen Research & Development, L., TSR van Adjusted comparison of teclistamab in MajesTEC-1 versus real-world physician's choice in LocoMMotion for the treatment of patients with multiple myeloma with prior exposure to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody. 2024.
26. Janssen Research & Development, L., TSR van Adjusted comparison of teclistamab in MajesTEC-1 versus real-world physician's choice in LocoMMotion and MoMMent for the treatment of patients with multiple myeloma with prior exposure to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody. 2024.
27. Moreau, P., et al., Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2022. 387(6): p. 495-505.
28. Martin, T.G., et al., Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2024. 24(3): p. 194-202.
29. al., D.M.e., P960: Health-related quality of life in the Locomotion study of real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Hemasphere*, 2022. 6: p. 850-851.
30. EPAR. Assessment report Tecvayli. 21 July 2022.
31. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Supplementary Appendix.



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van teclistamab (Tecvayli®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom (MM)

Voor herbeoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 27 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2022034544
Volgnummer	2024015844
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld Mevr. L.M. Brouwer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Janssen-Cilag B.V.

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	8
2.3	Kosten per patiënt per jaar	8
2.4	Aannames	11
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse</b>	<b>13</b>
3.1	Analyse zonder switch (op basis van MajesTEC-1 data)	13
3.2	Analyse inclusief switch (op basis SmPC)	14
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>16</b>

# 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor teclistamab (Tecvayli®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal 3 eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38 antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke/meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. 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

Teclistamab (Tecvayli®) is geregistreerd voor de volgende indicatie: patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam en die ziekteprogressie hebben vertoond op de laatste therapie.<sup>[1]</sup> Dit is de eerste indicatie waarvoor teclistamab is geregistreerd.

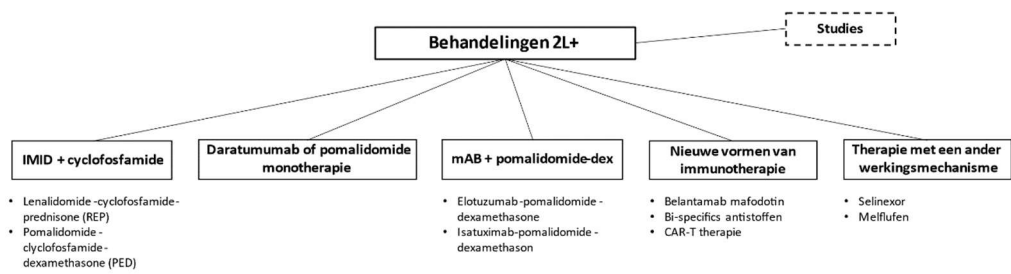
De EMA heeft teclistamab voorwaardelijke toegelaten en heeft nog aanvullend bewijs nodig na autorisatie. De behandelopties voor patiënten die geen respons vertonen op een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam zijn zeer beperkt en er wordt gesproken over een *unmet medical need*. Daartegenover staat dat de klinische registratiestudie zo haar beperkingen heeft, namelijk: geen vergelijkende behandeling, korte follow-up van patiënten en weinig patiënten geïnccludeerd. De EMA zal derhalve elk jaar nieuw beschikbare informatie beoordelen. <sup>[2]</sup>

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Bij multipel myeloom delen myeloomcellen ongeremd in het beenmerg en vormen daar vaak meerdere haarden. Dit leidt tot onderdrukking van normale plasmacellen en verlaging van normale antilichamen in het bloed. Multipel myeloom is een levensbedreigende aandoening: het beïnvloedt het functioneren van het beenmerg, leidt tot botlaesies en veroorzaakt nierfalen. De ziekte reageert in het algemeen goed op behandeling, maar komt na een ziektevrij interval vrijwel altijd terug.<sup>[3]</sup>

Informatie over de standaardbehandeling of gebruikelijke behandelingen voor patiënten met recidiverend en refractaire multipel myeloom (hierna R/R MM) is beschreven in de richtlijn Multipel Myeloom van HOVON (2021).<sup>[4]</sup>

Deze budgetimpactanalyse richt zich op R/R MM patiënten die ten minste drie behandellijnen hebben ontvangen waaronder een immunomodulerend middel, proteasoomremmer en anti-CD38 therapie en hier progressie op hebben vertoond. De HOVON myeloom werkgroep geeft aan dat voor deze groep patiënten geen standaard therapie is gedefinieerd in de richtlijn. Mogelijke opties die voor R/R MM patiënten in de HOVON richtlijn worden benoemd staan in **Figuur 1** weergegeven. De HOVON myeloom werkgroep heeft een inschatting van de standaardzorg (behandeling keuze arts, BKA) gevalideerd in de Nederlandse klinische praktijk voor R/R MM patiënten volgens de geregistreeerde indicatie. Behandelcombinaties die onder andere worden ingezet zijn pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason en carfilzomib-dexamethason.<sup>[5]</sup>



**Figuur 1: richtlijn HOVON (2021) R/R MM 2L+**

Teclistamab is een nieuwe vorm van immunotherapie. Het geneesmiddel is ontworpen om twee doelwitten tegelijk te herkennen en zich hieraan te hechten: B-cel maturatie-antigeen (BCMA) op de myeloomcellen én CD3 op het oppervlak van de T-cellen. Door deze techniek koppelt dit geneesmiddel T-cellen aan de kankercellen.<sup>[2]</sup> De voorgestelde plaats van teclistamab is in de vierde lijn of later, waarbij patiënten in voorgaande lijnen al behandeld zijn met minimaal een immunomodulerend middel (o.a. lenalidomide), proteasoomremmer (o.a. bortezomib) en anti-CD38 therapie (o.a. daratumumab).

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

In 2023 kregen 1.465 patiënten de diagnose multipel myeloom.<sup>[6]</sup> Alle patiënten met een actieve ziekte, ook wel symptomatisch genoemd, moeten behandeld worden. Op basis van het IKNL rapport MM in Nederland 2014-2016 komt naar voren dat 85,8% van de MM patiënten bij de diagnose symptomatisch zijn.<sup>[7]</sup> Dit zijn 1.257 patiënten (1.465 \* 85,8%).

In hetzelfde IKNL rapport komt naar voren dat 30,6% van de symptomatische patiënten een autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft ondergaan.<sup>[7]</sup> De HOVON MWG heeft recentere data opgevraagd bij de IKNL. In 2022 kreeg 33% van de symptomatische MM patiënten een ASCT. Dit is iets hoger dan de data uit 2014-2016. De meest recente gegevens worden meegenomen in de budgetimpactanalyse. Dit komt neer op 414 patiënten die een ASCT ondergaan en 842 patiënten die geen ASCT ondergaan (1.257 \* 33% en 1.257\*67% respectievelijk).

Voordat patiënten een ASCT ondergaan, adviseert de richtlijn MM om te behandelen met een inductietherapie.<sup>[4]</sup> Het IKNL rapport bevestigt dat in de praktijk alle patiënten die een ASCT ondergaan inductietherapie als eerstelijnsbehandeling krijgen.<sup>[7]</sup> Van de patiënten die geen ASCT ondergingen kreeg 75,8% een eerstelijnsbehandeling (100-(513 patiënten geen behandeling/2.119 patiënten zonder ASCT)). Dit resulteert in 414 patiënten (ASCT) en  $842 * 75,8\% = 638$  patiënten (zonder ASCT) die een eerstelijnsbehandeling kregen.

Voor de verdere lijnen zijn geen recente Nederlandse data beschikbaar en daarom wordt het vervalpercentage gebaseerd op de studie van Fonseca et al. (2020).<sup>[8]</sup> In deze Amerikaanse studie wordt de eerstelijnsbehandeling en vervalpercentages onderzocht bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde MM (zie **Tabel 1**). In deze studie is onderscheid gemaakt naar patiënten die wel en geen ASCT hebben ondergaan. In Tabel 1 wordt het percentage patiënten weergegeven dat een vervolgbehandeling krijgt (bijv. 79% van de patiënten met eerstelijns behandeling krijgen een tweedelijns behandeling).

**Tabel 1: vervalpercentages lijn 1 tot en met 5**

Behandellijn	Wel ASCT % vervolgbehandeling	Geen ASCT % vervolgbehandeling	bron
tweede	79,0%	43,1%	Fonseca et al. (2020)
derde	69,2%	54,5%	
vierde	63,1%	57,3%	
vijfde	64,8%	57,4%	

De gevolgde stappen om het aantal patiënten te berekenen zijn weergegeven in

**Tabel 2.** In totaal komen er 221 patiënten in aanmerking voor behandeling met teclistamab in de vierde lijn en 137 patiënten in de vijfde lijn. Enkel in het eerste jaar van vergoeding zullen de patiënten in de vijfde lijn in aanmerking komen voor teclistamab. Vanaf het tweede jaar zullen deze patiënten al behandeld zijn met teclistamab. Het wordt aangenomen dat de patiënten in de vierde- en vijfde lijn behandeld zijn met ten minste een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam en die ziekteprogressie hebben vertoond op de laatste therapie. Dit wil zeggen dat deze patiënten triple class exposed zijn én ten minste 3 behandelingslijnen hebben ontvangen.

**Tabel 2: aantal patiënten die in aanmerking komt voor teclistamab**

	Wel ASCT	Geen ASCT
<b>Incidente patiënten op basis IKNL cijfers 2023</b>		1.465
<b>Waarvan symptomatisch (85,8%)</b>		1.257
<b>Waarvan ASCT ondergaan (wel 33%; geen 67%)</b>	414	842
<b>Patiënten behandeld in eerste lijn (100%; 75,8%)</b>	414	638
<b>Patiënten behandeld in tweede lijn (79,0%; 43,1%)</b>	328	275
<b>Patiënten behandeld in derde lijn (69,2%; 54,5%)</b>	227	149
<b>Patiënten behandeld in vierde lijn (63,1%; 57,3%)</b>	143	86
<b>Patiënten behandeld in vijfde lijn (64,8%; 57,4%)</b>	93	49
<b>Patiënten in aanmerking voor teclistamab (vierde lijn)</b>		229 (143 + 86)
<b>Patiënten in aanmerking voor teclistamab (vijfde lijn)</b>		142 (93 + 49)

### Marktpenetratie

Er is geen marktpenetratie geschat door de registratiehouder. Op basis van de notulen van de registratiehouder met de beroepsgroep wordt aangegeven dat er ongeveer 85% in aanmerking komende patiënten een behandeling met teclistamab krijgen. Het Zorginstituut gaat derhalve uit van een marktpenetratie van 65%, 75% en 85% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3. Dit geldt voor zowel de vierde als vijfde lijn (zie **Tabel 3**). Het wordt aangenomen dat vanaf jaar 2 enkel de patiënten die nog niet behandeld zijn met teclistamab in de vierde lijn (in jaar 1 of 2), in de vijfde lijn behandeld kunnen worden. Dit zijn respectievelijk 80 en 57 patiënten in jaar 2 en 3. Het behandellandschap van R/R MM verandert snel, waardoor mogelijk bij de introductie van andere nieuwe behandelingen de marktpenetratie anders kan uitvallen.

**Tabel 3: aantal patiënten dat behandeld wordt**

	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Aantal patiënten in aanmerking vierde lijn	229	229	229
Aantal patiënten in aanmerking vijfde lijn	142	80*	57*
Marktpenetratie	65%	75%	85%
<b>Aantal te behandelen patiënten vierde lijn</b>	<b>149</b>	<b>172</b>	<b>195</b>
<b>Aantal te behandelen patiënten vijfde lijn</b>	<b>92</b>	<b>60</b>	<b>48</b>

\*voorbeeld: jaar 1) 229 patiënten komen in aanmerking in de vierde lijn – 149 aantal patiënten behandeld in vierde lijn = 80 patiënten komen in jaar 2 in aanmerking voor de 5<sup>e</sup> lijn, jaar 2) 229 – 172 = 57 patiënten komen in jaar 3 in aanmerking voor de 5<sup>e</sup> lijn.

### Indicatieverbreding en off-label gebruik



Op de website van de horizonscan geneesmiddelen zijn geen gegevens bekend over eventuele indicatieverbredingen en off-label gebruik van teclistamab. Op dit moment lopen er enkele studies met teclistamab. Onder andere een fase 3 studie (MajesTEC-4 studie) waarin teclistamab in combinatie met lenalidomide wordt onderzocht bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde MM als onderhoudsbehandeling na en ASCT.<sup>[9]</sup>

## 2.2 Substitutie

Voor patiëntengroep r/r MM die ten minste drie behandellijnen hebben gehad *en triple class exposed* zijn is er in de richtlijn op dit moment geen standaardbehandeling opgenomen. De behandeling wordt voornamelijk vastgesteld op basis van eerdere behandelingen en de respons hierop. De registratiehouder heeft op basis van de richtlijn een inschatting gemaakt van de verdeling van BKA in de vierde lijn, zie **Tabel 4**. Deze verdeling is gevalideerd door de HOVON myeloom werkgroep. Hierbij geeft de werkgroep aan dat deze verdeling kan veranderen wanneer nieuwe behandelingen beschikbaar komen, en moet dus worden gezien als momentopname. De beroepsgroep verwacht dat teclistamab deze behandelingen volledig zal substitueren, en dat deze behandelingen zullen opschuiven naar latere lijnen.

**Tabel 4: validatie BKA Nederland (HOVON myeloom werkgroep)**

Behandelcombinatie	% gebruik
<b>pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason (PCd)</b>	50%
<b>carfilzomib-dexamethason (Kd)</b>	15%
<b>elotuzumab-pomalidomide-dexamethason (EPd)</b>	20%
<b>pomalidomide-bortezomib-dexamethason (PVd)</b>	12%
<b>Overig: carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (KRd), elotuzumab-lenalidomide-dexamethason (ERd), ixazomib-lenalidomide-dexamethason (IRd)</b>	3%

Het wordt aangenomen dat wanneer patiënten om wat voor reden in de vierde lijn nog geen teclistamab hebben ontvangen zij dit in de vijfde lijn toegediend krijgen. Voor de vijfde lijn geldt net als voorgaande lijn dat hier geen standaardbehandelingen zijn opgenomen in de richtlijn. Het wordt aangenomen dat in de vijfde lijn dezelfde standaardbehandelingen worden toegepast als in de vierde lijn (zie bovenstaande tabel).

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Teclistamab

De verwachte AIP van teclistamab bedraagt €905 (flacon 3 mL/30 mg teclistamab) en €4.615 (flacon 1,7 mL/153 mg teclistamab). De prijs per mg is voor beide doseringen €30,17. Teclistamab wordt gegeven als een subcutane monotherapie.

Het doseringsschema van teclistamab bestaat uit een opstapfase (week 1) gevolgd door een onderhoudsfase (zie **Tabel 5**). Voor de berekening van de kosten is het geobserveerde gewicht uit de MajesTEC-1 studie aangehouden waarin patiënten gemiddeld 75 kg wegen en een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup> hebben.<sup>[1, 10]</sup>

**Tabel 5: Doseringsschema teclistamab**

Doseringsschema	Dag	Dosis <sup>a</sup>	Benodigde mg
<b>Opstartdoseringsschema</b>	Dag 1	Opstartdosis 1 (eenmalig)	0,06 mg/kg
	Dag 3 <sup>b</sup>	Opstartdosis 2 (eenmalig)	0,3 mg/kg
	Dag 5 <sup>c</sup>	Eerste onderhoudsdosis	1,5 mg/kg
<b>Wekelijks (QW) doseringsschema</b>	Eén week na de eerste	Latere onderhoudsdoses	1,5 mg/kg QW

onderhoudsdosis, daarna QW <sup>d</sup>		
<b>Patiënten die een complete respons (of beter) hebben gedurende minimaal 6 maanden</b>		
<b>Tweewekelijks (Q2W) doseringsschema</b>	Overweeg de doseerfrequentie te reduceren naar 1,5 mg/kg Q2W	112,5

<sup>a</sup> De dosis is gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en moet subcutaan worden toegediend.

<sup>b</sup> Opstapdosis 2 kan tussen 2 en 7 dagen na opstapdosis 1 worden gegeven.

<sup>c</sup> De eerste onderhoudsdosis kan tussen 2 en 7 dagen na opstapdosis 2 worden gegeven. Dit is de eerste volledige behandelingsdosis (1,5 mg/kg).

<sup>d</sup> Houd een minimum van vijf dagen aan tussen de wekelijkse onderhoudsdoses.

<sup>e</sup> Voorbeeld:  $0,06 \text{ mg/kg} * 75\text{kg} = 4,5 \text{ mg}$

Afkortingen: QW, wekelijk; Q2W, elke 2 weken.

In de SmPC wordt aangegeven hoe de injectie met teclistamab moet worden bereid en welke flacon hiervoor nodig is. Alleen patiënten boven 100 kilo hebben twee flacons nodig, waardoor voor deze BIA wordt aangenomen dat dit niet voorkomt. Voor dag 1 en 3 van de opstapfase zijn per dag een flacon van 30 mg teclistamab nodig á €905. Voor dag 5 in de opstapfase en voor de verdere onderhoudsfase is er een flacon van 153mg teclistamab nodig á €4.615. De kosten per patiënt voor de opstapfase bedragen **€6.425** ( $=2*€905 + €4.615$ ) en voor de onderhoudsfase **€4.615** per week. In de SmPC wordt aangegeven dat na gedurende minimaal 6 maanden complete respons (of beter) kan overwogen worden om de doseerfrequentie te verlagen naar eens in de twee weken (tweewekelijks).

De registratiehouder geeft aan dat in de MajesTEC-1 studie bij de meest recente *data cut off* patiënten gemiddeld 11,45 maanden (49,81 weken) behandeld worden met teclistamab.<sup>[11]</sup> In de MajesTEC-1 switchte een deel van de patiënten naar de lagere tweewekelijkse na gemiddeld 12 maanden.<sup>[11]</sup> Doordat de gemiddelde tijd tot switch langer is dan de gemiddelde behandelduur zal het effect op de kosten in de budgetimpact niet zichtbaar zijn. Om dit toch inzichtelijk te maken, is een extra analyse toegevoegd op basis van de SmPC.

#### Analyse op basis van de MajesTEC-1

Met toepassing van de halfjaarcorrectie worden patiënten 26 weken in jaar 1 behandeld en de overige 23,81 weken in jaar 2. De kosten voor het eerste halfjaar bedragen **€121.800** ( $= €6.425 + 25 \text{ weken} * €4.615$ ) en in jaar 2 bedragen deze **€109.872** ( $= 23,81 \text{ weken} * €4.615$  per week) voor de resterende 23,81 weken. De totale kosten per patiënt voor teclistamab bedraagt **€231.672** ( $=€121.800 + €109.872$ ).

#### Analyse met switch op basis van SmPC

Op basis van de SmPC zou in het gunstigste geval na 6 maanden geswitcht kunnen worden naar de tweewekelijkse dosering (Q2W). De HOVON heeft aangegeven dat in de praktijk een switch naar een langer doseringsinterval ook al eerder dan 6 maanden mogelijk zal zijn vanwege de snelle goede respons, en de vermindering van chronische luchtweginfecties bij een langer dosisinterval. In deze analyse zal 6 maanden worden aangehouden als tijd tot switch naar Q2W voor een deel van de patiënten.

In de MajesTEC-1 switchte 63 van de 165 patiënten naar de lagere tweewekelijkse doseerfrequentie (38%).<sup>[11]</sup> De kosten voor het eerste halfjaar bedragen **€121.800** ( $= €6.425 + 26 \text{ weken} * €4.615$ ) en in jaar 2 bedragen deze **€88.996** ( $= 23,81 \text{ weken} * €4.615$  per week \* 62% (patiënten wekelijkse toediening) +  $23,81 \text{ weken} / 2 * €4.615$  per week \* 38% (patiënten tweewekelijkse toediening)) voor de resterende 23,81 weken. De totale kosten per patiënt voor teclistamab bedragen **€210.796** ( $=€121.800 + €88.996$ ).

De HOVON MWG heeft wel aangegeven dat zij vermoeden dat een groter percentage van de patiënten al na 6 maanden overgaan naar doseren per 2 weken, en bij ongeveer de helft van de patiënten met persisterende respons zelfs overgegaan wordt op een maandelijks toediening. Tevens zijn er op dit moment zijn er signalen vanuit de HOVON dat er een doelmatigheidsstudie gaat plaatsvinden. Hierin wordt onderzocht of patiënten na 6 maanden teclistamab de behandeling kunnen staken en weer hervatten na de eerste tekenen van ziekte.

### Behandeling keuze arts

Voor de kosten van de BKA wordt gebruik gemaakt van de HOVON richtlijn voor de behandelingschema's voor de behandelingen besproken in paragraaf 2.2. De kosten per geneesmiddel zijn berekend aan de hand van de kosten zoals gerapporteerd in de taxen van april 2024. In de meest recente DCO van de LocoMMotion studie was de gemiddelde behandelduur 6,79 maanden, overeenkomend met 7,4 cycli van 4 weken (29,4 weken).<sup>[12]</sup> Het wordt aangenomen dat patiënten behandeld met BKA de behandeling binnen een half jaar afronden, daarom wordt hier niet gerekend met een halfjaarcorrectie.

Een overzicht van de kosten is weergegeven in

**Tabel 6.**

**Tabel 6: Overzicht kosten BKA**

Kosten PCd	
Cyclus 1	€ 8.697,06
Cyclus 2	€ 8.697,06
Cyclus 3	€ 8.697,06
Cyclus 4	€ 8.697,06
Cyclus 5	€ 8.697,06
Cyclus 6	€ 8.697,06
Cyclus 7	€ 8.697,06
Cyclus 8 (duur: 0,4) *	€ 3.478,83
<b>Totale kosten PCd</b>	<b>€ 64.358,28</b>
Kosten Kd	
Cyclus 1	€ 10.672,89
Cyclus 2	€ 13.719,21
Cyclus 3	€ 13.719,21
Cyclus 4	€ 13.719,21
Cyclus 5	€ 13.719,21
Cyclus 6	€ 13.719,21
Cyclus 7	€ 13.719,21
Cyclus 8 (duur: 0,4) *	€ 5.487,69
<b>Totale kosten Kd</b>	<b>€ 98.475,86</b>
Kosten EPd	
Cyclus 1	€ 20.877,73
Cyclus 2	€ 20.877,73
Cyclus 3	€ 14.391,12
Cyclus 4	€ 14.391,12
Cyclus 5	€ 14.391,12
Cyclus 6	€ 14.391,12
Cyclus 7	€ 14.391,12
Cyclus 8 (duur: 0,4) *	€ 5.756,45
<b>Totale kosten EPd</b>	<b>€ 119.467,52</b>
Kosten PVD**	
Cyclus 1	€ 7.406,94
Cyclus 2	€ 7.406,94
Cyclus 3	€ 7.406,94
Cyclus 4	€ 7.406,94
Cyclus 5	€ 7.406,94
Cyclus 6	€ 7.406,94
Cyclus 7	€ 7.406,94
Cyclus 8	€ 7.406,94
Cyclus 9	€ 7.406,94
Cyclus 10 (duur: 0,8)	€ 5.925,55

<b>Totale kosten EPd</b>	<b>€ 72.588,04</b>
<b>Gemiddelde kosten EPd, PCd, Kd en PVd</b>	<b>€ 88.722,43</b>

\*cycli 8 bestaat uit de resterende 0,4 cycli behorende bij de gemiddelde behandelduur van 7,4 cycli

\*\*PVd kent een driewekelijkse cyclus. Gemiddelde behandelduur van 29,4 weken komt overeen met 9,8 cycli.

In de inschatting van de HOVON myeloom werkgroep zijn percentages toegekend aan EPd, PCd, Kd en PVd. In totaal komen deze 3 combinatiebehandelingen tot een geschatte 97% (zie paragraaf 2.2). De overige behandelingen bedragen dus 3%. Voor deze behandelingen is aangenomen dat de kosten hiervan gelijk zijn aan het gemiddelde van de kosten van de vier combinatiebehandelingen EPd, PCd, Kd en PVd. Zie Tabel 7.

**Tabel 7: Kosten voor BKA gewogen naar percentage gebruikers (zie tabel 4)**

Behandeling (verdeling)	Kosten
PCd (50%)	€ 32.179 *
Kd (15%)	€ 14.771
EPd (20%)	€ 23.894
PVd (12%)	€ 8.711
Overige behandelingen (3%)	€ 2.662
<b>Totale kosten BKA</b>	<b>€ 82.216</b>

\*Voorbeeldberekening: (€ 64.358,28 /100%) \* 50%

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor teclistamab wordt geschat op basis van incidentie.
- Het wordt aangenomen dat de 33% van de symptomatische MM patiënten een autologe stamceltransplantatie (ASCT) ondergaat.
- Het aantal patiënten in de vierde lijn wordt ingeschat op 229 patiënten.
- Het aantal patiënten in de vijfde lijn wordt ingeschat op 142, 80 en 57 patiënten in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- Teclistamab zal de voorkeur krijgen voor patiënten in de vierde lijn en patiënten in de vijfde lijn indien zij geen teclistamab in de voorgaande lijnen hebben ontvangen.
- Marktpenetratie wordt ingeschat op 65%, 75% en 85% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- Er is rekening gehouden met een gewicht van 75kg per patiënt en een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup>.
- 38% van de patiënten switchen van wekelijks teclistamab naar tweewekelijks gezien in de MajesTEC-1.
- De gemiddelde tijd tot switchen is 12 maanden zoals gezien in de MajesTEC-1. Omdat dit langer is dan de gemiddelde behandelduur wordt de switch op basis van de Majestec-1 niet meegenomen in de BIA.
- In een extra analyse op basis van de SmPC, zou in het gunstigste geval na 6 maanden geswitcht kunnen worden naar de tweewekelijkse dosering (Q2W).
- De behandelduur van teclistamab is gemiddeld 49,81 weken en de behandelduur van BKA is gemiddeld 29,4 weken.
- De verdeling van BKA voor patiënten in de vierde en vijfde lijn is als volgt: 50% PCd, 15% Kd, 20% EPd, 12% (PVd) en 3% overig.
- De groep overige behandelingen bestaat uit carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (KRd), elotuzumab-lenalidomide-dexamethason (ERd), en ixazomib-lenalidomide-dexamethason (IRd) en zullen volgens de beroepsgroep in 3% van de gevallen voorgeschreven worden. De kosten van deze groep behandelingen worden gelijkgesteld aan de gemiddelde kosten van bovenstaande BKA (PCd, Kd, EPd en PVd).

- Gedurende het jaar zullen patiënten starten met de behandeling met teclistamab. Gemiddeld genomen starten patiënten halverwege het jaar en niet aan het begin van het jaar, daarom wordt er voor startende patiënten een halfjaarcorrectie toegepast.
- Het wordt aangenomen dat patiënten behandeld met BKA de behandeling binnen een half jaar afronden, daarom wordt hier niet gerekend met een halfjaarcorrectie.

## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Analyse zonder switch (op basis van MajesTEC-1 data)

In Tabel 8 en Tabel 9 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer teclistamab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monokonaal anti-CD38-antilichaam en die ziekteprogressie hebben vertoond op de laatste therapie. In deze analyse wordt aangenomen dat geen van de patiënten overstappen op een lagere doseerfrequentie van teclistamab omdat de gemiddelde tijd tot switch in de MajesTEC-1 studie langer is dan de gemiddelde behandelduur.

In Tabel 8 en Tabel 9 zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 8: Raming van de totale kosten van de toevoeging van teclistamab aan het behandelarsenaal voor R/R MM (vierde behandellijn)**

Besparingen door substitutie BKA							
Jaar	Aantal patiënten	Kosten per jaar teclistamab	Totale kosten/jaar teclistamab	Kosten per jaar BKA	Totale kosten/jaar BKA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie	
1	Start 1 <sup>e</sup> jaar	149	€ 121.800	€ 18.148.200	€ 82.216	€ 12.250.223	€ 5.897.977
2	Start 1 <sup>e</sup> jaar	172	€ 121.800	€ 37.320.470	€ 82.216	€ 14.141.197	€ 23.179.273
		Voortgezet 2 <sup>e</sup> jaar	149				
3	Start 1 <sup>e</sup> jaar	195	€ 121.800	€ 42.648.917	€ 82.216	€ 16.032.171	€ 26.616.746
		Voorgezet 2 <sup>e</sup> jaar	149				

**Tabel 9: Raming van de totale kosten van de toevoeging van teclistamab aan het behandelarsenaal voor R/R MM (vijfde behandellijn)**

Besparingen door substitutie BKA							
Jaar	Aantal patiënten	Kosten per jaar teclistamab	Totale kosten/jaar teclistamab	Kosten per jaar BKA	Totale kosten/jaar BKA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie	
1	Start 1 <sup>e</sup> jaar	92	€121.800	€ 11.205.600	€ 82.216	€ 7.563.896	€ 3.641.704
2	Start 1 <sup>e</sup> jaar	60	€121.800	€ 17.416.188	€ 82.216	€ 4.932.976	€ 12.483.213
		Voortgezet 2 <sup>e</sup> jaar	92				
3	Start 1 <sup>e</sup> jaar	48	€121.800	€ 12.438.697	€ 82.216	€ 3.946.381	€ 8.492.316
		Voorgezet 2 <sup>e</sup> jaar	60				

### 3.2 Analyse inclusief switch (op basis SmPC)

In **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** en **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer teclistamab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam en die ziekteprogressie hebben vertoond op de laatste therapie. Dit betreft de budgetimpact waarin rekening is gehouden dat 38% van de patiënten na 6 maanden switcht naar de tweewekelijkse toediening van teclistamab.

In Tabel 10 en Tabel 11 zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 10 Raming van de totale kosten van de toevoeging van teclistamab aan het behandelarsenaal voor R/R MM (vierde behandellijn)

Besparingen door substitutie BKA							
Jaar	Aantal patiënten	Kosten per jaar teclistamab	Totale kosten/jaar teclistamab	Kosten per jaar BKA	Totale kosten/jaar BKA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie	
1	Start 1 <sup>e</sup> jaar	149	€121.800	€ 18.148.200	€ 82.216	€ 12.250.223	€ 5.897.977
2	Start 1 <sup>e</sup> jaar	172	€121.800	€ 34.210.005	€ 82.216	€ 14.141.197	€ 20.068.808
		Voortgezet 2 <sup>e</sup> jaar	149				
3	Start 1 <sup>e</sup> jaar	195	€121.800	€ 39.058.313	€ 82.216	€ 16.032.171	€ 23.026.142
		Voorgezet 2 <sup>e</sup> jaar	172				

Tabel 11 Raming van de totale kosten van de toevoeging van teclistamab aan het behandelarsenaal voor R/R MM (vijfde behandellijn)

Besparingen door substitutie BKA							
Jaar	Aantal patiënten	Kosten per jaar teclistamab	Totale kosten/jaar teclistamab	Kosten per jaar BKA	Totale kosten/jaar BKA	Totale kosten/jaar inclusief substitutie	
1	Start 1 <sup>e</sup> jaar	92	€121.800	€ 11.205.600	€ 82.216	€ 7.563.896	€ 3.641.704
2	Start 1 <sup>e</sup> jaar	60	€121.800	€ 15.495.633	€ 82.216	€ 4.932.976	€ 10.562.657
		Voortgezet 2 <sup>e</sup> jaar	92				
3	Start 1 <sup>e</sup> jaar	48	€121.800	€ 11.186.160	€ 82.216	€ 3.946.381	€ 7.239.780
		Voortgezet 2 <sup>e</sup> jaar	60				

Rekening houdend met de aannames rondom de patiënten aantallen, substitutie en kosten per patiënt per jaar zal toepassing van teclistamab (Tecvayli®) bij de behandeling van patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam en die ziekteprogressie hebben vertoond op de laatste therapie gepaard gaan met kosten die geraamd worden op 39,1 miljoen tot 42,6 miljoen in de vierde lijn en 11,2 miljoen tot 12,4 miljoen in de vijfde lijn.

Als ook substitutie wordt meegerekend bedragen de kosten €23,0 tot 26,6 miljoen in de vierde lijn en €7,2 tot 8,5 miljoen in de vijfde lijn.

Dit is afhankelijk van de toepassingen van het percentage patiënten die switchen naar een lagere doseerfrequentie. Als deze behandellijnen bij elkaar worden opgeteld worden de totale kosten van teclistamab geraamd tussen de €50,2 miljoen en €55,1 miljoen in het derde jaar, als substitutie wordt meegerekend bedragen de kosten tussen de €30,3 en 35,1 miljoen in het derde jaar.

Geraamd wordt dat er in totaal 367 patiënten in de vierde lijn en 108 patiënten in de vijfde lijn behandeld zullen worden met teclistamab (Tecvayli®) in het derde jaar na vergoeding. De kosten per patiënt bedragen €121.800 in het eerste halfjaar en €109.872 in de resterende maanden van het tweede jaar. De totale kosten per patiënt voor teclistamab bedraagt €231.672. Indien uit wordt gegaan van een switch van de patiënten zoals beschreven in paragraaf 2.3 zullen de kosten per patiënt in het eerste half jaar gelijk blijven (€121.800) en €88.996 in jaar 2 bedragen. Totaal komen de kosten per patiënt, rekening houdend met de switch in doseerfrequentie, uit op €210.796.

Er heerst onzekerheid rondom de verdeling van BKA in de vierde- en vijfde behandellijn. Het kan zijn dat door het beschikbaar komen van nieuwe therapieën in bijvoorbeeld eerdere lijnen de verdeling anders wordt. Op dit moment gaat het Zorginstituut uit van de verdeling zoals gevalideerd door de HOVON myeloom werkgroep. Daarnaast bestaat er ook onzekerheid over hoeveel patiënten in de klinische praktijk precies zullen switchen naar een lagere doseerfrequentie bij complete respons of beter voor minstens 6 maanden. Wel is het de vraag of alle patiënten na 6 maanden zullen switchen, of dat in de praktijk sommige patiënten pas later zullen switchen.

Tot slot wordt er mogelijk een doelmatigheidsstudie opgezet vanuit de HOVON. Hierin wordt gekeken of patiënten na 6 maanden teclistamab de behandeling kunnen staken.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*



## 5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van productkenmerken teclistamab (Tecvayli). 2022.
2. EMA (2023). EPAR teclistamab. 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>.
3. Kanker.nl (2023). Wat is multipel myeloom (ziekte van Kahler) ? Retrieved mei, 2023, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/multipel-myeloom-ziekte-van-kahler/algemeen/wat-is-multipel-myeloom-ziekte-van-kahler>.
4. HOVON werkgroep multipel myeloom. RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPLEL MYELOOM 2021. 2021.
5. Janssen. validatie sessie HOVON myeloom werkgroep augustus 2022 2022.
6. Kanker.nl (2023). Overlevingscijfers van multipel myeloom (i.s.m. IKNL). Retrieved mei, 2023, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/multipel-myeloom-ziekte-van-kahler/algemeen/overlevingscijfers-van-multipel-myeloom>.
7. IKNL. Het multipel myeloom in Nederland, 2014-2016. 2019.
8. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. BMC cancer 2020; 20: 1-11.
9. ClinicalTrials.gov (2023). Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation (MajesTEC-4). Retrieved mei, 2023, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797>.
10. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2022; 387: 495-505.
11. Janssen Research & Development LLC. Abbreviated Clinical Study Report. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. MajesTEC-1. 2023.
12. Janssen Research & Development LLC. Study Report. A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. LocoMMotion 2023.



Zorginstituut Nederland

# Farmaco-economisch rapport voor teclistamab (Tecvayli®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom (MM)

Onderdeel van de herbeoordeling van specialistische geneesmiddelen.

Definitief | 27 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2022034544
Volgnummer	2024014685
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld Mevr. L.M. Brouwer
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Janssen-Cilag B.V.

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>5</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>9</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>11</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte	11
1.3	Epidemiologie	11
1.4	Onderzoeksvraag	11
1.5	Literatuurstudie	11
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>13</b>
2.1	PICO	13
2.2	Modelsettings	26
2.3	Inputgegevens	26
2.3.1	Extrapolaties	26
2.3.2	Utiliteiten	50
2.3.3	Kosten	54
2.3.4	Modelaannames	67
2.4	Validatie	68
2.4.1	Validatie van het conceptuele model	68
2.4.2	Validatie van de input data	69
2.4.3	Technische validatie	69
2.4.4	Output validatie	69
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses	70
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	70
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	70
2.5.3	Scenarioanalyses	70
2.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	75
<b>3</b>	<b>Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse</b>	<b>76</b>
3.1	Ziektelast	76
3.2	Incrementele en totale effecten	76
3.3	Incrementele en totale kosten	77
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	78
3.5	Gevoeligheidsanalyses	78
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses	78
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	79
3.5.3	Scenarioanalyses	80
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	82
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies</b>	<b>83</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>86</b>
	<b>Bijlage 1: Klinische studies</b>	<b>90</b>
	<b>Bijlage 2: Tabellen en figuren indirecte vergelijkingen</b>	<b>91</b>
	<b>Bijlage 3: Doseringen behandelcombinaties standaardzorg (BKA)</b>	<b>95</b>

**Bijlage 4. Parameters meegenomen in deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyse** **97**

# Samenvatting

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

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

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

Teclistamab (Tecvayli®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd ten opzichte van behandeling keuze arts (BKA) voor de bovengenoemde indicatie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies met betrekking tot de farmaco-economisch analyse gekomen.

## **Kosteneffectiviteitsanalyse**

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten van teclistamab zijn gemeten over een periode van 22,8 maanden en zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 40 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

## **Vergelijkende behandeling**

In de kosteneffectiviteitsanalyse is teclistamab vergeleken met BKA.

## **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 2,02 QALYs per patiënt door inzet van teclistamab. Bij BKA is dit 1,09 QALYs. De totale incrementale gezondheidswinst is 0,93 QALYs per patiënt ten opzichte van behandeling keuze arts (BKA). De winst in QALYs wordt met name gedreven door patiënten behandeld met teclistamab langer in de PFS gezondheidstoestand verblijven met een hogere kwaliteit van leven.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 2,65 door inzet van teclistamab, bij BKA zijn dit 1,48 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,17 levensjaren per patiënt ten opzichte van BKA.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €330.231 voor teclistamab en €146.215 voor BKA. De incrementele kosten per patiënt bedragen €184.016. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van het geneesmiddel teclistamab.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €157.232 per gewonnen levensjaar en van €198.176 per gewonnen QALY ten opzichte van BKA.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de onzekerheid rondom de BKA input. De onzekerheid rondom de duur van de vervolgbehandelingen na BKA heeft de meeste invloed op de ICER. Daarnaast heeft de onzekerheid rondom de parameters van de geselecteerde parametrische functie voor de OS van BKA ook veel invloed op de ICER.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat teclistamab kosteneffectief is ten opzichte van BKA bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY 0% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €199.051 per gewonnen QALY.

Het scenario met de grootste impact op de ICER is als de OS distributie wijzigt in de lognormaal (-47%). Scenario's die ook een grote impact hadden op de ICER waren onder meer de Weibull en lognormaal voor de OS extrapolatie van respectievelijk teclistamab en de BKA arm (+21%), lognormaal extrapolatie voor TTD in combinatie met de gamma voor TTD-switch (+20%), vervolgbehandeling 100% cyclofosfamide (17%), ITC op basis van ATC weging (-13%) en ITC op basis van de naïeve vergelijking (+13%).

### **Discussie**

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

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het valt op dat de vervolgbehandelingskosten voor teclistamab veel lager zijn dan bij standaardzorg, terwijl de gemiddelde tijd dat patiënten in de post-progressie toestand doorbrengen zelfs lager is in de teclistamab arm dan in de standaardzorg en de vervolgbehandelingen gelijk zijn tussen beide behandelarmen. Het percentage patiënten dat een vervolgbehandeling krijgt verschilt wel tussen beide armen, 65,8% na teclistamab en 73,0% na standaardzorg. Dit verschil is echter te klein om het verschil in de kosten te kunnen verklaren. De registratiehouder geeft aan dat in de teclistamab arm in hogere aantallen patiënten overlijden voordat ze progressie vertonen vergeleken met de BKA arm. Deze patiënten zullen dus geen vervolgbehandeling ondergaan. De uitleg van de registratiehouder geeft voor het Zorginstituut geen verklaring waarom dit op deze manier is toegepast. Zo valt op te maken uit het model dat in de BKA arm 64% van de patiënten progressie ondervindt tegenover 26% in de teclistamab arm. Wat inhoudt dat bijna 75% van de patiënten op teclistamab komt te overlijden voordat de patiënten progressie hebben gehad. Het Zorginstituut heeft hierbij veel vraagtekens en dit lijkt klinisch niet plausibel. Dit punt moet daarom worden aangepast in het model. Daarnaast dient er een goede

onderbouwing met literatuur te worden gegeven, eventueel met aanvulling van klinische experts, waarom patiënten in de teclistamab arm geen progressie ervaren en slechts 25% van de patiënten aan een vervolgbehandeling toekomt. . Daarnaast is de verwachting dat de patiënten na behandeling met teclistamab als vervolgbehandeling de BKA krijgen in de volgende lijn. Het lijkt niet klinisch plausibel dat er geen verschil in de vervolgbehandelingen zit tussen teclistamab en BKA. Het is de verwachting dat BKA een goede afspiegeling is van de vervolgbehandeling voor de teclistamab arm. Dit moet daarom worden gevalideerd bij een klinische expert, daarnaast wil het Zorginstituut de basecase zien waarin de BKA kosten worden meegenomen als de vervolgbehandeling voor de teclistamab arm. In een scenarioanalyse kan het huidige uitgangspunt meegenomen worden. Daarnaast zorgt het loskoppelen van de kosten en duur van de behandeling voor een niet informatieve sensitiviteitsanalyse.

- Het Zorginstituut heeft openstaande vragen over het meenemen van de switch naar Q2W in het model. Het Zorginstituut merkt op dat de mediane tijd van QW naar Q2W langer is dan de mediane behandelduur met teclistamab. De registratiehouder heeft het clinical study report (CSR) van de MajesTEC-1 aangeleverd, maar verder geen uitleg over de switch gegeven en blijft er veel onduidelijk. Daarnaast is het onduidelijk hoe de TTTD-switch wordt meegenomen in het model, waarbij het model ook niet transparant is. Het Zorginstituut is van mening dat er onvoldoende uitleg is gegeven hoe de switch precies is toegepast in het model. Daarnaast valt het op dat variatie van het percentage patiënten met een switch een substantiële impact heeft op de uitkomst van de analyse. Het Zorginstituut begrijpt niet hoe dit kan, aangezien de mediane tijd tot switch langer is dan de mediane behandelduur.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking. Het Zorginstituut heeft daarnaast nog een aantal openstaande discussiepunten over de indirecte vergelijking welke voornamelijk betrekking hebben op de matching. Ondanks dat een aantal vragen beantwoord zijn, staan er ook nog een aantal punten open. Zo worden verschillende groepen variabelen samengenomen in het wegingsproces; terwijl er voor sommige variabelen geen overlap te vinden is. Het gevraagde scenario waarbij enkel de patiënten met overlappende variabelen worden meegenomen is niet aangeleverd door de registratiehouder. Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van de resultaten met de overlappende populatie gebrek aan vertrouwen in de uitkomsten van de indirecte vergelijking die gebruikt worden in de farmaco-economische analyse. Ook zijn er nog veel onbeantwoorde vragen over de imputatie van de missende waarden van de prognostische factoren. De "low risk" methode vindt het Zorginstituut risicovol, omdat niet aangetoond kan worden dat de prognostische waarde hiervan hetzelfde is in de twee verschillende studies. Zoals eerder aangegeven heeft het Zorginstituut de voorkeur voor multipel imputatie. De registratiehouder heeft echter onvoldoende gegevens aangeleverd om te laten zien dat "low risk" en multiple imputatie weinig invloed op de resultaten zal hebben. Het Zorginstituut is niet overtuigd over het gebruik van de "low risk" imputatie. Daarnaast is het voor het Zorginstituut niet transparant of de patiëntkarakteristieken in beide armen gelijk zijn; door de weergave van karakteristieken in groeperingen. Zie paragraaf 2.1 in het rapport voor een gedetailleerde beschrijving.
- De registratiehouder had in eerste instantie een scenarioanalyse toegevoegd waarin een relatieve dosis intensiteit (RDI) voor teclistamab werd meegenomen. Het Zorginstituut vond dat niet informatief omdat het ook op de vergelijkende behandeling moet worden toegepast. De registratiehouder heeft aangegeven dat er in de LocoMMotion geen RDI beschikbaar is en dat het scenario om deze reden is verwijderd. Het Zorginstituut is van mening dat deze informatie ook uit de literatuur gehaald kan worden, en acht daarmee de onderbouwing van de registratiehouder onvoldoende. Echter wordt er in het model in de basecase nog steeds gerekend met de switch (QW – Q2W). Het Zorginstituut vindt deze discrepantie onacceptabel, waarin voor teclistamab wel een verlaging van het doseringsinterval wordt meegenomen, maar geen doseringsverlaging of verlaging van doseringsintervallen van BKA wordt meegenomen.



Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- De extrapolatie van de OS van teclistamab vindt plaats op basis van immature data, wat maakt dat de lange termijn extrapolaties erg onzeker zijn.
- De registratiehouder heeft geen vergelijking gemaakt met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Dit brengt onzekerheid mee met de vertaling naar de Nederlandse klinische praktijk. Het Zorginstituut merkt op dat de leeftijd in de MajesTEC-1 lager is dan in de LocoMMotion en in IKNL data. De registratiehouder heeft dit niet benoemd. Het Zorginstituut vindt dat de registratiehouder de leeftijd moet variëren in een scenarioanalyse om deze impact op de uitkomst inzichtelijk te maken. Daarnaast verzoekt het Zorginstituut om wel een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie toe te voegen aan tabel 2 op de punten waar wél informatie over beschikbaar is.
- De registratiehouder stelt dat in OS, PFS en TTTD de PH assumptie standhoudt. Het Zorginstituut is het niet eens met deze redenatie. Het Zorginstituut kan zich ook niet vinden in het baseren van keuze voor de extrapolaties dienen op de gecombineerde AIC/BIC. Dit moet worden aangepast. Zie paragraaf 2.3.1 voor een gedetailleerde beschrijving. Ook had het Zorginstituut gevraagd om meerdere scenario's van de OS curve, vanwege de immature data en een scenario waarbij de TTTD+switch niet werd meegenomen. Dit is beiden niet meegenomen door de registratiehouder, waardoor het effect op de uitkomsten niet inzichtelijk is gemaakt. Verschillende scenario's met betrekking tot de overlevingscurves (beschreven in 2.3.1) dienen toegevoegd te worden aan de analyse.
- Het Zorginstituut vraagt zich af waarom de frictieperiode optreedt na progressie op teclistamab en BKA in deze setting (4e lijn), en waarom dit niet eerder optreedt in eerdere behandelingen. De registratiehouder heeft onvoldoende onderbouwing gegeven waarom MM patiënten in de vierde lijn nog de frictieperiode zouden doormaken. Het Zorginstituut is van mening dat de productiviteitskosten niet meegenomen hadden moeten worden in de basecase. Dit moet worden aangepast door de registratiehouder. In een scenarioanalyse kunnen deze productiviteitsverliezen worden meegenomen.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse niet gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Zo bestaat er nog steeds veel onzekerheid rondom de indirecte vergelijking, wat met name gericht is op de matching van de twee cohorten en de imputatie van missende waarden. Daarnaast is de switch naar een lagere doseerfrequentie en de vervolgbehandelingskosten onvoldoende uitgewerkt waardoor veel vragen en kritiekpunten zijn blijven staan. Ook ontbreken er diverse scenarioanalyses waaronder de variatie van de distributies van de extrapolaties. Gezien de immaturiteit van de OS gegevens maakt dit de uitkomsten van de extrapolaties onzeker. De overige kritiekpunten hebben betrekking op het ontbreken van een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie, de interpretatie en toepassing van de PH assumptie, toepassing van de RDI en het meenemen van de productiviteitsverliezen. Door deze punten heeft het Zorginstituut niet voldoende vertrouwen heeft in de huidige farmaco-economische analyse met de bijbehorende uitkomsten. In het rapport worden de kritiekpunten in meer detail besproken.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*

# Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
ADC	Antibody Drug Conjugate
BIC	Bayesian Information Criterion
BKA	Behandeling naar keuze van de behandelend arts
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
CR	Complete respons
DCO	Data cut-off
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
DoR	Duration of respons
EPd	Elotuzumab-pomalidomide-dexamethason
ERd	elotuzumab-lenalidomide-dexamethason
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IMiD	immunomodulerend middel
IRd	ixazomib-lenalidomide-dexamethason
Kd	carfilzomib-dexamethason
KRd	carfilzomib-lenalidomide-dexamethason
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
ORR	Overall respons rate
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PCd	pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason

PI	proteasoomremmer
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PR	Partial respons
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
PSM	partitioned survival model
PVd	pomalidomide-bortezomib-dexamethason
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
QW	Wekelijks
Q2W	Tweewekelijks
r/r MM	recidiverend en refractair multipel myeloom
sCR	Stringent complete respons
TCE	Triple class exposed
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

# 1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van teclistamab (Tecvayli®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van teclistamab (Tecvayli®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

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

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

## 1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor teclistamab. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

Teclistamab is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom (r/r MM) die ten minste drie eerdere behandelingen hebben ontvangen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een antilichaam tegen CD38, én die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste behandeling. <sup>[1]</sup>

Teclistamab heeft een voorwaardelijke registratie gekregen van de EMA, dit betekent dat de registratiehouder nog aanvullend bewijs moet overleggen na toelating. <sup>[2]</sup>

## 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

## 1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

## 1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van teclistamab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in teclistamab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van teclistamab ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op 31-10-2023. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de

1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

De registratiehouder heeft een systematisch literatuuronderzoek gedaan naar de effectiviteit van teclistamab. Daarnaast heeft er ook een systematisch literatuuronderzoek plaatsgevonden naar de gebruikte economische modellen bij de onderzochte populatie (r/r MM patiënten die ten minste drie eerdere behandelingen hebben ontvangen). In totaal rapporteert de registratiehouder tien onderzoeken die relevant worden geacht. Hiervan waren er zes HTA dossiers (CADTH, ICER en PBAC).<sup>[3-8]</sup> De overige onderzoeken zijn gepubliceerde studies.<sup>[9-11]</sup> In vrijwel alle gevallen gaat het om een CAR-T behandeling die op dezelfde plaats wordt gezien. In zes gevallen werd een *partitioned survival model* (PSM) toegepast <sup>[3-5, 7-9]</sup>, eenmalig een semi-Markov PSM <sup>[6]</sup> en de overige gevallen een Markov model.<sup>[10, 11]</sup>

In bijlage 1 Tabel 45 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

## 2 Methoden

### 2.1 PICO

In Tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2, 3 en 5 weergegeven.

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een antilichaam tegen CD38 én die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste behandeling.
Interventie	Teclistamab
Controle-interventie	Behandeling naar keuze van de behandelend arts (afgekort als BKA).  In het economische model worden de volgende behandelingen meegenomen: elotuzumab-pomalidomide-dexamethason (EPd), pomalidomide-cyclofosfamide-dexamethason (PCd), carfilzomib-dexamethason (Kd), pomalidomide-bortezomib-dexamethason (PVd), carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (KRd), elotuzumab-lenalidomide-dexamethason (ERd) en tot slot ixazomib-lenalidomide-dexamethason (IRd).
Uitkomsten	Primaire uitkomstmaat: <i>overall respons rate</i> (ORR) Secundaire uitkomstmaat: <i>duration of respons</i> , PFS, OS en veiligheid.

#### MajesTEC-1 (Teclistamab)

De MajesTEC-1 studie is als uitgangspunt genomen voor het opstellen van het model. Dit is een actieve, first-in-human, fase 1/2, open label multicenter studie.<sup>[12]</sup>

De studie bestaat uit drie delen met ieder een eigen hoofddoel:

- Deel 1 (fase 1, dosisescalatie): in dit deel wordt de voorgestelde aanbevolen fase 2 dosis en het schema vastgesteld dat als veilig wordt beoordeeld voor teclistamab.
- Deel 2 (fase 1, dosisuitbreiding): in dit deel worden de karakteristieken van de veiligheid en tolerantie van teclistamab bij de aanbevolen fase 2 dosis onderzocht.
- Deel 3 (fase 2): In dit deel vindt de evaluatie plaats van de werkzaamheid van teclistamab op de aanbevolen fase 2 dosis bij patiënten binnen de geregistreerde indicatie van teclistamab (patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een antilichaam tegen CD38 én die ziekteprogressie hebben aangetoond op de laatste therapie).

Fase 2 is verdeeld over cohorten: <sup>[2]</sup>

- Cohort A: patiënten die ten minste 3 eerdere behandellijnen hebben ontvangen waaronder ten minste een immunomodulerend middel (IMiD), een proteasoomremmer (PI) en een antilichaam tegen CD38.
- Cohort B: patiënten die ten minste 4 eerdere behandellijnen hebben ontvangen en penta-refractair zijn voor een antilichaam tegen CD38,  $\geq 2$  PI en  $\geq 2$  IMiD (refractaire MM zoals gedefinieerd door IMWG consensus criteria).
- Cohort C: patiënten die ten minste 3 eerdere behandellijnen hebben ontvangen waaronder ten minste een immunomodulerend middel (IMiD), een proteasoomremmer (PI) en een antilichaam tegen CD38 én een anti BCMA behandeling (met een CAR-T of een ADC)

Een interim analyse werd uitgevoerd voor cohort A. In totaal werden er in cohort A 165 patiënten geïncludeerd, waarvan 40 patiënten uit fase 1 en 125 uit fase 2. Cohort A is de groep die overeenkomt met de geregistreerde indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt en waarop het economische model is gebaseerd (*data cut off* (DCO) januari 2023). Van het totaal aantal patiënten zijn er 28 Nederlandse patiënten geïncludeerd. Patiënten kregen een wekelijks subcutane injectie van teclistamab op de aanbevolen fase 2 dosis van 1,50 mg per kg na het ontvangen van de opstapdosis van 0,06 mg en 0,3 mg per kg. Per protocol was het in MajesTEC-1 toegestaan om over te stappen van een wekelijkse (QW) toediening naar een tweewekelijkse toediening (Q2W) wanneer patiënten uit deel 1 een bevestigde  $\geq$ PR (*partial respons*) hadden bereikt na minimaal 4 behandelcycli of wanneer patiënten uit deel 2 een CR (*complete respons*) /sCR (*stringent complete respons*) hadden voor minimaal 6 maanden. [2, 12, 13]

Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om een scenario mee te nemen waarin cohort A+C samen worden genomen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij voor teclistamab hoogstwaarschijnlijk een plek zien na behandeling met een CAR-T. Om deze reden is de combinatie van cohort A+C de groep patiënten die de klinische praktijk reflecteren. Het Zorginstituut is daarom benieuwd naar het effect van het meenemen van beide cohorten in een scenarioanalyse. De registratiehouder heeft aangegeven dat cohort C verkennend van aard was, met een klein aantal patiënten (n=38) en niet gepowered om statistische vergelijkingen mee te kunnen maken. Ook is CAR-T op dit moment niet beschikbaar in Nederland voor MM. Vanwege bovenstaande redenen heeft de registratiehouder geen extra scenario toegevoegd.

De HOVON heeft kenbaar gemaakt dat zij een gerandomiseerd doelmatigheidsonderzoek willen uitvoeren waarin patiënten teclistamab de therapie na 6 maanden staken en vervolgens weer hervatten bij de eerste tekenen van ziekte of waarin patiënten worden doorbehandeld tot progressie. [14]

In Tabel 2 zijn de patiëntkenmerken weergegeven. De registratiehouder heeft in een validatiesessie gesproken met de HOVON Myeloom Werkgroep (hierna HOVON MWG). De HOVON MWG vindt het reëel om de MajesTEC-1 studie als representatief te zien voor de patiënten in de Nederlandse klinische praktijk. [15] De registratiehouder heeft geen Nederlandse data in de literatuur kunnen identificeren voor deze patiëntenpopulatie om een vergelijking te maken met de studiepopulatie. Dit brengt onzekerheid mee met de vertaling naar de Nederlandse klinische praktijk. Zo komt de leeftijd toegepast in het model niet overeen met de gemiddelde leeftijd gezien in de LocomMotion (67,1 jaar). [16] IKNL geeft aan dat de mediane leeftijd bij diagnose ligt op 69 jaar. [17] Beide bronnen geven een hogere leeftijd dan gezien in de MajesTEC-1 wat de input vormt voor het model. Het Zorginstituut vindt dat de registratiehouder de leeftijd moet variëren in een scenarioanalyse om deze impact op de uitkomst inzichtelijk te maken. Daarnaast verzoekt het Zorginstituut om wel een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie toe te voegen aan tabel 2 op de punten waar wél informatie over beschikbaar is.

Tabel 2: Patiëntkenmerken bij behandeling met teclistamab (MajesTEC-1 studie)

Baseline Characteristic	Phase 1 (N = 40)	Phase 2 Cohort A (N = 125)	Total (N = 165)
<b>Patient Demographics</b>			
Age, years			
Mean (SD)	62.4 (9.99)	64.4 (9.49)	63.9 (9.62)
Median (range)	62.5 (39-84)	64.0 (33-83)	64.0 (33-84)
$\geq$ 75 years, n (%)	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)
Sex			
Female, n (%)	14 (35.0%)	55 (44.0%)	69 (41.8%)
Male, n (%)	26 (65.0%)	70 (56.0%)	96 (58.2%)

<b>Race, n (%)</b>			
Asian	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Black or African American	1 (2.5%)	20 (16.0%)	21 (12.7%)
White	34 (85.0%)	100 (80.0%)	134 (81.2%)
Multiple	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Other	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Not reported	4 (10.0%)	0	4 (2.4%)
<b>Weight, kg</b>			
Mean (SD)	77.80 (14.716)	74.13 (17.291)	75.02 (16.734)
Median (range)	76.10 (50.0-103.5)	72.00 (41.01-138.9)	73.00 (41.0-138.9)
<b>Height, cm</b>			
Mean (SD)	171.18 (11.698)	166.25 (11.703)	167.44 (11.857)
Median (range)	172.50 (147.3-192.0)	167.00 (123.0-193.0)	168.00 (123.0-193.0)
<b>ECOG Performance Status score prior to infusion, n (%)</b>			
0	17 (42.5%)	38 (30.4%)	55 (33.3%)
1	23 (57.5%)	86 (68.8%)	109 (66.1%)
3	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
<b>Disease Characteristics</b>			
<b>Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n (%)</b>			
IgG	17 (42.5%)	74 (59.2%)	91 (55.2%)
IgA	8 (20.0%)	21 (16.8%)	29 (17.6%)
IgM	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
IgD	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
IgE	0	0	0
Light chain	11 (27.5%)	25 (20.0%)	36 (21.8%)
Kappa	7 (17.5%)	8 (6.4%)	15 (9.1%)
Lambda	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
FLC-Kappa	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
FLC-Lambda	0	0	0
Biclonal	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
Negative immunofixation	0	0	0
<b>Type of measurable disease, n (%)</b>			
Serum only	15 (37.5%)	53 (42.4%)	68 (41.2%)
Serum and urine	4 (10.0%)	24 (19.2%)	28 (17.0%)
Urine only	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
Serum FLC	16 (40.0%)	31 (24.8%)	47 (28.5%)
Not evaluable	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
<b>ISS Staging, n (%)</b>			
Stage I	24 (61.5%)	61 (49.6%)	85 (52.5%)
Stage II	11 (28.2%)	46 (37.4%)	57 (35.2%)
Stage III	4 (10.3%)	16 (13.0%)	20 (12.3%)
<b>R-ISS Staging, n (%)</b>			
Stage I	15 (40.5%)	28 (23.5%)	43 (27.6%)
Stage II	19 (51.4%)	81 (68.1%)	100 (64.1%)
Stage III	3 (8.1%)	10 (8.4%)	13 (8.3%)
<b>Time from MM diagnosis to first dose, years</b>			
Mean (SD)	40	124	164
Median (range)	5.895 (3.6520)	6.860 (3.8075)	6.594 (3.7714)
	5.578 (0.76-17.37)	6.182 (0.88-22.68)	6.019 (0.76-22.68)
<b>Number of lytic bone lesions, n (%)</b>			
None	5 (12.5%)	15 (12.0%)	20 (12.1%)
1-3	5 (12.5%)	15 (12.0%)	20 (12.1%)
4-10	11 (27.5%)	32 (25.6%)	43 (26.1%)
More than 10	19 (47.5%)	63 (50.4%)	82 (49.7%)
<b>Number of extramedullary plasmacytomas, n (%)<sup>a</sup></b>			
0	32 (80.0%)	105 (84.0%)	137 (83.0%)
≥1	8 (20.0%)	20 (16.0%)	28 (17.0%)
<b>% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate</b>			
<5	38	122	160
≥5 - ≤30	16 (42.1%)	36 (29.5%)	52 (32.5%)
	14 (36.8%)	45 (36.9%)	59 (36.9%)



>30 – <60	5 (13.2%)	26 (21.3%)	31 (19.4%)
≥60	3 (7.9%)	15 (12.3%)	18 (11.3%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy	23	49	72
<5	9 (39.1%)	12 (24.5%)	21 (29.2%)
≥5 – ≤30	7 (30.4%)	14 (28.6%)	21 (29.2%)
>30 – <60	5 (21.7%)	13 (26.5%)	18 (25.0%)
≥60	2 (8.7%)	10 (20.4%)	12 (16.7%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate	36	120	156
<5	18 (50.0%)	39 (32.5%)	57 (36.5%)
≥5 – ≤30	13 (36.1%)	49 (40.8%)	62 (39.7%)
>30 – <60	3 (8.3%)	19 (15.8%)	22 (14.1%)
≥60	2 (5.6%)	13 (10.8%)	15 (9.6%)
Cytogenetic risk, n (%)	37	111	148
Standard risk	25 (67.6%)	84 (76.4%)	109 (74.1%)
High risk	12 (32.4%)	26 (23.6%)	38 (25.9%)
Del17p	9 (24.3%)	14 (12.7%)	23 (15.6%)
T(4;14)	4 (10.8%)	12 (10.9%)	16 (10.9%)
T(14;16)	1 (2.7%)	3 (2.7%)	4 (2.7%)
Bone marrow cellularity biopsy, (%)	23	45	68
Hypercellular	4 (17.4%)	16 (35.6%)	20 (29.4%)
Normocellular	12 (52.2%)	20 (44.4%)	32 (47.1%)
Hypocellular	3 (13.0%)	6 (13.3%)	9 (13.2%)
Indeterminate	4 (17.4%)	3 (6.7%)	7 (10.3%)

#### LocoMMotion (BKA)

Aangezien de MajesTEC-1 studie geen vergelijkende arm bevat, heeft de registratiehouder de studiepopulatie voor de vergelijkende behandeling gebaseerd op de LocoMMotion studie. De LocoMMotion studie is een prospectieve, niet-interventionele studie om de effectiviteit en veiligheid te beoordelen van behandelingen die in de huidige klinische praktijk worden gebruikt bij patiënten met r/r MM. Patiënten werd geïncludeerd wanneer zij *triple class exposed (TCE)* waren op ten minste een PI, IMiD en een anti CD38 antilichaam. In totaal zijn er 92 BKA behandelingen toegepast in het onderzochte populatie.<sup>[18]</sup> In de studie zijn 248 patiënten geïncludeerd tussen augustus 2019 en oktober 2020. De studie is uitgevoerd in 9 Europese landen, waaronder Nederland. De finale DCO vond plaats op 27 oktober 2022, met een mediane *follow-up* duur van 26,4 maanden.<sup>[16]</sup> In Tabel 3 worden de patiëntkenmerken van de LocoMMotion studie naast die van MajesTEC-1 studie weergegeven.

In een sub analyse maakt de registratiehouder ook een vergelijking met een gecombineerd cohort van LocoMMotion en MoMMent. MoMMent is een prospectieve, niet interventionele studie en is opgezet als aanvulling op de LocoMMotion. In deze studie zijn 54 patiënten geïncludeerd tussen november 2021 en juli 2022, en loopt nog steeds. De studie wordt uitgevoerd op 48 plekken in Europa. In de analyse wordt de DCO maart 2023 gebruikt met een mediane *follow-up* duur van 9,3 maanden.<sup>[19, 20]</sup> Aangezien in de MoMMent meerdere behandelingen worden gegeven die op dit moment niet vergoed worden in Nederland, zal deze analyse in dit rapport buiten beschouwing gelaten worden (zie voor meer informatie het farmacotherapeutische rapport).

Tabel 3: Patiëntkenmerken LocoMMotion en MajesTEC-1 studie

Characteristic	MajesTEC-1 (N=165)	LocoMMotion (N = 248)
Median age (range), years	64 (33-84)	68 (41-89)
Male, n (%)	96 (58,2)	135 (54.4)
Geographic region, n (%)		
United States		23 (9.3)
Europe		225 (90.7)
Race, n (%)		N = 190
White	134 (81.2)	182 (95.8)
Black	21 (12.7)	5 (2.6)
Other	10 (6.1)	1 (0.5)

Unknown	0	2 (1.1)
Baseline ECOG score, <i>n</i> (%)		
0	55 (33.3)	63 (25.5)
1	109 (66.1)	180 (72.9)
2	0	3 (1.2)
3	1 (0.6)	1 (0.4)
Time from initial MM diagnosis, median (range) years	6,0 (0,8; 22,7)	6.3 (0.3–22.8)
Number of prior lines of therapy, median (range)	5,0 (2; 14)	4.0 (2–13)
Prior lines of therapy, <i>n</i> (%)		
2	5 (3.0)	16 (6.5)
3	38 (23.0)	48 (19.4)
4	35 (21.2)	62 (25.0)
≥5	87 (52,7)	122 (49.2)
ISS Stage (at study entry), <i>n</i> (%)		
I	85 (52.5)	80 (32,3)
II	57 (35.2)	77 (31)
III	20 (12.3)	91 (36.7)
Presence of extramedullary plasmacytomas, <i>n</i> (%)		
Yes	28 (17.0)	33 (13.3)
No		215 (86.7)
Type of measurable disease, <i>n</i> (%)		
Serum only		123 (49.6)
Serum and urine		19 (7.7)
Urine only		22 (8.9)
Serum free light chain		82 (33.1)
Not evaluable		2 (0.8)
Previous stem cell transplant, <i>n</i> (%)		
Autologous	135 (81.8)	160 (64.5)
Allogeneic		11 (4.4)
LDH (U/L), <i>n</i> (%)		
≤245		114 (61.3)
>245		72 (38.7)
<280	123 (74,5)	171 (69)
≥280	42 (25,5)	77 (31)
Creatinine clearance (mL/min), <i>n</i> (%)		
≤60	44 (26,7)	99 (39.9)
60–90	73 (44,2)	87 (35.1)
≥90	48 (29,1)	62 (25)
Triple-class exposed, <i>n</i> (%)	165 (100)	248 (100)
Refractory status, <i>n</i> (%)		
Any PI	152 (92.1)	197 (79.4)
Any IMiD	142 (86.1)	234 (94.4)
Any anti-CD38 mAb	148 (89.7)	228 (91.9)
Triple-class refractory	128 (77.6)	183 (73.8)
Penta-drug refractory	50 (30.3)	44 (17.7)
Refractory to last line of prior therapy, <i>n</i> (%)	148 (89.7)	230 (92.7)
Cytogenetic risk, <i>n</i> (%)		
Standard risk	110 (66,7)	76 (30,6)
High risk	38 (23)	80 (32,3)
Missing	17 (10,3)	92 (37,1)

### Indirecte vergelijking (matching)<sup>[19]</sup>

Er zijn verschillende statistische technieken om een indirecte vergelijking te maken tussen behandelingen, zoals propensity score of regressie modellen. De registratiehouder heeft voor de keuze gebruik gemaakt van de NICE TSD 17 en 18. [21, 22] Voor zowel de MajesTEC-1 als de LocoMMotion zijn individuele patiëntendata (IPD) beschikbaar, en hiervoor wordt in TSD-18 van NICE een propensity of regressie gebaseerd IPD analyse geadviseerd. In de basecase wordt daarom een inverse probability of treatment weighting (hierna: IPTW) met een gemiddeld behandel effect (average treatment effect in treated; ATT) gebruikt. Dit is een op propensity-score gebaseerde methode. Bij de ATT benadering wegen patiënten uit de LocoMMotion die meer overeenkomen met patiënten uit de MajesTEC-1 zwaarder mee in de analyse. De registratiehouder geeft aan dat hiervoor is gekozen omdat de HOVON MWG heeft aangegeven dat de patiënten uit de MajesTEC-1 representatief zijn voor de Nederlandse praktijk.

Een propensity score-matched analyse (PSMA) is uitgevoerd om de verschillen in patiënten karakteristieken tussen de MajesTEC-1 en LocoMMotion studie te verminderen. [12, 18] Op basis van een aantal prognostische variabelen gebaseerd op literatuur en expertopinie, werd er voor de patiënten uit de MajesTEC-1 studie een propensity score geschat door middel van een logistisch model. Deze waarde staat voor de kans dat een patiënt uit het externe cohort, de LocoMMotion, zou worden geïncludeerd in de MajesTEC-1 studie. Dit resulteert uiteindelijk in een ATT gewicht wat wordt toegepast op het LocoMMotion cohort.

De mate van onbalans tussen populaties werd beoordeeld met behulp van *standardised mean differences* (SMD), met waarden  $>0,2$  beschouwd als belangrijke verschillen. Het wordt aangegeven in het rapport dat een IPTW mogelijk is omdat er overlap bestaat tussen de distributies van beide cohorten. Daarnaast is het volgens de registratiehouder een efficiënte methode wanneer de sample size relatief klein is ten opzichte van de potentiële confounders. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de wegen te schalen zodat het optelt tot het originele aantal deelnemers in het LocoMMotion cohort (sATT). De rationale van de registratiehouder voor deze aanpak is niet vanwege de kleine sample size, dat is hier niet aan de orde, maar om consistentie te waarborgen in de verschillende dossiers, waarin een kleine sample size wel aan de orde is. Het Zorginstituut heeft niet inzichtelijk naar welke dossiers de registratiehouder refereert en vindt de reactie op de gestelde vraag tegenstrijdig beantwoord. De methode waarbij uitgegaan wordt van de ATT heeft de registratiehouder meegenomen in een scenarioanalyse met de impact op de DSA en PSA uitkomsten. Dit zorgt voor een minimale stijging van de ICER. Het Zorginstituut is niet overtuigd door deze redenatie om op basis van andere dossiers hier te kiezen voor de sATT methode. Het Zorginstituut had graag gezien dat de basecase bestond uit de ATT methode.

Daarnaast is het voor het Zorginstituut niet duidelijk hoe in de analyse is omgegaan met de verdeling van de gewichten die worden gegenereerd door het wegingsproces en het aantal patiënten met extreem hoge en extreem lage gewichten (inclusief patiënten zonder een gewicht in de IPTW). Het Zorginstituut was geïnteresseerd in informatie over de verdeling van de propensity scores en de overlap (range in zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion) met daarnaast de PFS en OS resultaten van de groep met alleen overlappende scores in beide cohorten. Het viel het Zorginstituut namelijk op dat voor sommige variabelen geen overlap te vinden is. Zo is de leeftijd van de jongste patiënt in de MajesTEC-1 33 jaar oud en in LocoMMotion is dat 41 jaar. In de MajesTEC-1 is er niemand met een ECOG 2; terwijl in de LocoMMotion 3 patiënten deze score hebben. Ook zijn er 11 patiënten in de LocoMMotion met een progressie na een AlloSCT (allogene stamceltransplantatie), waar in de MajesTEC-1 geen verschil tussen autologe of allogene stamceltransplantatie wordt aangegeven. In het wegingsproces worden autologe en allogene stamceltransplantatie als een groep samengenomen, en wordt geconcludeerd dat de armen gelijk zijn. Het Zorginstituut zet hier haar vraagtekens bij. Ondanks de vraag van het Zorginstituut om het effect van enkel de overlappende variabelen inzichtelijk te maken, is hier door de registratiehouder niet op ingegaan. Hierdoor is het effect van deze onzekerheid op de uitkomst van de analyse niet inzichtelijk voor het Zorginstituut. De registratiehouder geeft aan dat de populatie aanzienlijk zou verkleinen als voor elk van de variabelen waarvoor wordt gecorrigeerd overlap zou moeten worden gevonden. Zij blijven daarom bij het standpunt dat het gebruik van een samenvattende maat, zoals de propensity score, een betere methodologie is. Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van de resultaten met de overlappende populatie

gebrek aan vertrouwen in de uitkomsten van de indirecte vergelijking die gebruikt worden in de farmaco-economische analyse. Het is voor het Zorginstituut cruciaal om inzichtelijk te hebben wat het effect hiervan is op de uitkomsten van de analyse en dit moet worden aangeleverd door de registratiehouder. De registratiehouder heeft een figuur aangeleverd afkomstig uit het ITC rapport van MajesTEC-1 en LocoMMotion.<sup>[23]</sup> In dit figuur wordt de overlap van de variabelen inzichtelijk gemaakt voor de naïeve en de ATT methode in zowel de hoofdanalyse als de sensitiviteitsanalyses (zie bijlage 2, Figuur 27). Hieruit valt op te maken dat met behulp van de propensity score de variabelen grotendeels overlap laten zien.

De patiënten uit de LocoMMotion studie werden gematched aan de MajesTEC-1 populatie op basis van onder andere de volgende 14 prognostische variabelen: refractaire status, *International Staging System* (ISS) stadium, tijd tot progressie op voorgaande behandellijn, aanwezigheid van extramedullaire ziekte (*extramedullary disease*, EMD), aantal eerdere behandellijnen, tijd sinds diagnose, gemiddelde duur van voorgaande behandellijnen, leeftijd, hemoglobinewaarden, lactaatdehydrogenaspiegels, creatinineklaring, ECOG-status, geslacht, type MM en eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie. De variabelen zijn aan de hand van literatuur a priori vastgesteld en voorgelegd aan klinische experts van HOVON MWG. Deze klinische experts geven aan dat de geïnccludeerde variabelen voor de matching van belang zijn. De belangrijkste variabele volgens de HOVON MWG is de refractaire status (bijv. triple of pentarefractair).<sup>[15]</sup> De HOVON MWG heeft bij het Zorginstituut aangegeven geen belangrijke prognostische factoren te missen; het is met name belangrijk dat de refractaire status, extra medullaire ziekte, cytogenetische afwijkingen en LDH zijn betrokken. Het is op dit moment onduidelijk voor het Zorginstituut of de prognostische variabelen ook zijn geïdentificeerd door middel van een *univariate cox proportional hazard* model. Met deze methode wordt onder andere gekeken of variabelen invloed hebben op de uiteindelijke uitkomsten. De registratiehouder heeft hiervoor een ITC rapport aangeleverd. Hierbij wordt aangegeven dat dit rapport geschreven is voor de behandeling van cilta-cel (Carvykti®). Echter wordt vermeld dat de methodologie en uitkomsten gelijk zijn en gebruikt zijn in het dossier van teclistamab omdat de indicatie overeenkomt tussen beide middelen. Het lijkt niet dat bovengenoemde methode is toegepast, het Zorginstituut kan niet goed herleiden welke methode precies ten grondslag ligt aan deze analyse.

In het ITC rapport wordt ook aangegeven hoe wordt omgegaan met missende data.<sup>[23, 24]</sup> Zo wordt aangegeven dat een 'low risk' imputatie wordt toegepast voor missende waarde voor teclistamab en een 'mode value' imputatie wordt toegepast voor het LocoMMotion cohort. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom deze methoden worden gebruikt, een onderbouwing hiervan moest worden toegevoegd aan het dossier. Het Zorginstituut vraagt zich bijvoorbeeld af waarom er niet is gekozen voor multiple imputatie. Om het effect van een andere methode op de uitkomst inzichtelijk te maken wil het Zorginstituut een scenario zien waarin wordt gekozen voor een multiple imputatie in plaats van een 'mode value' en 'low risk' imputatie. De registratiehouder geeft aan dat voor low-risk imputatie is gekozen omdat er een laag percentage missende data in de MajesTEC-1 is waargenomen, de registratiehouder noemt deze benadering conservatief voor de sATT weging. Met deze imputatie methode wordt een missende waarde geïmputeerd met de categorie die het minst prognostisch was voor de uitkomst. Als voorbeeld noemt de registratiehouder dat het bekend is dat ISS stadium I geassocieerd wordt met een lager risico op progressie of overleving dan stadia II en III, en zijn de missende waarden geïmputeerd met ISS stadium I. Het Zorginstituut vindt dit risicovol, omdat niet aangetoond kan worden dat de prognostische waarde hiervan hetzelfde is in de twee verschillende studies. Daarnaast begrijpt het Zorginstituut niet hoe deze imputatie methode een conservatief uitgangspunt heeft zoals wordt gesteld door de registratiehouder als de laagste risico categorieën worden toegepast bij missende data voor de teclistamab arm. Om het risico hiervan inzichtelijk te maken moet de missende data voor de teclistamab arm op dezelfde manier worden geïmputeerd als toegepast in het LocoMMotion cohort.

De registratiehouder geeft aan dat in het LocoMMotion cohort multiple imputatie (MI) werd toegepast door chained equations (MICE) met 50 geïmputeerde datasets om wisselende waarden te imputeren. Vervolgens werd de modus van de 50 geïmputeerde waarden voor elke patiënt gebruikt en werden de geïmputeerde waarden samengevat tot een enkel getal om een

enkel propensity score model te kunnen gebruiken. De 'mode value' imputatie verwijst dus niet naar imputatie op basis van de modus van de niet-missende waarnemingen. De registratiehouder geeft aan dat niet wordt verwacht dat de uitkomsten van een scenarioanalyse op basis van een multiple imputatie met 50 imputaties substantieel verschilt van de basecase waar de MI is gebaseerd op een samenvattende waarde als de toegerekende waarden niet worden samengevat (OS: 0,67 [0,50-0,91] vs. 0,67 [0,49-0,91], PFS 0,49 [0,37-0,67] vs. 0,49 [0,36-0,67] waarbij eerst de MI samenvattende waarde wordt gerapporteerd en daarna MI van 50 imputaties. Dit scenario wordt door de registratiehouder enkel gepresenteerd voor multivariabele regressie, maar aangezien de resultaten van multivariabele regressie zijn afgestemd op de base case analyse (sATT) verwacht de registratiehouder dezelfde resultaten. De twee methoden geven volgens de registratiehouder precies dezelfde resultaten op basis van de puntschatting en bijna gelijke betrouwbaarheidsintervallen. Onderstaande Tabel 4 wordt gerapporteerd door de registratiehouder. Echter is de herkomst van de tabel onbekend. Dit moet duidelijk gemaakt worden. Het is voor het Zorginstituut ook onduidelijk of bij dit scenario de MI met 50 imputaties is toegepast op beide armen, of enkel op het LocoMMotion cohort. Daarnaast laat de registratiehouder enkel de uitkomsten van de multivariabele regressie zien; ten eerste had het Zorginstituut dit scenario willen zien met IPTW (zoals in de basecase), in plaats van multivariabele regressie. Ten tweede had het Zorginstituut verzocht om het doorrekenen van de uitkomsten in het farmaco-economisch model. Een klein verschil in de inputgegevens kan namelijk een groot effect hebben op de ICER. Het Zorginstituut wil bovenstaande punten toegevoegd zien worden aan het dossier.

Tabel 4: uitkomsten multivariabele regressie (multiple imputatie)

Multivariable regression	Teclistamab vs LocoMMotion	
	MI summarized into a single value	MI with 50 imputations
OS	0.67 (0.50, 0.91)	0.67 (0.49, 0.91)
PFS	0.49 (0.37, 0.67)	0.49 (0.36, 0.67)
Multivariable regression	Teclistamab vs LocoMMotion+MoMMent	
	MI summarized into a single value	MI with 50 imputations
OS	0.69 (0.50, 0.94)	0.69 (0.51, 0.94)
PFS	0.49 (0.36, 0.67)	0.49 (0.36, 0.67)

Variabelen die imputatie nodig hadden voor de MajesTEC-1 populatie waren: international staging system (ISS) 1,8%; jaren sinds MM diagnose 0,6%; tijd tot progressie op laatste behandeling 1,2% en gemiddelde duur van eerdere lijnen 0,6%. Voor het LocoMMotion cohort behoeften de volgende variabelen imputatie: ECOG status 0,4%; ISS 12,9%, hemoglobine niveau 1,2%; creatine klaring 12,5%; LDH niveau 17,7%; MM type 16,5%, tijd tot progressie op laatste behandeling 0,8% en etniciteit 24,2%. Daarnaast miste voor het cytogenetisch profiel 37,1% van de data in de LocoMMotion en 10,3% in het MajesTEC-1 cohort.<sup>[23]</sup>

De registratiehouder heeft tevens een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waar, naast bovengenoemde 14 variabelen, ook werd gecorrigeerd voor etniciteit en cytogenetisch profiel. Beide variabelen zijn niet meegenomen in de hoofdanalyse omdat er voor etniciteit weinig data was wat leidt tot instabiele schattingen en voor cytogenetisch profiel veel missende data was (37,1%). Het Zorginstituut merkt op dat de waarde van het scenario beperkt is bij 37,1% missende data. Het is daarbij onzeker in hoeverre dit nog goed geïmputeerd kan worden op basis van de geobserveerde variabelen en is de correlatie met de geobserveerde data onduidelijk. Op deze constatering heeft de registratiehouder niet gereflecteerd. In Moreau et al. (2023) wordt aangegeven dat het niet systematisch onderzoeken een mogelijke verklaring voor de missende data van cytogenetisch risico.<sup>[19]</sup> Cytogenetisch risico werd juist wel als belangrijke prognostische factor gezien vanuit de HOVON MWG, waardoor het weglaten van deze prognostische factor mogelijk kan zorgen voor bias. De resultaten van deze gevoeligheidsanalyse worden getoond in een scenarioanalyse.

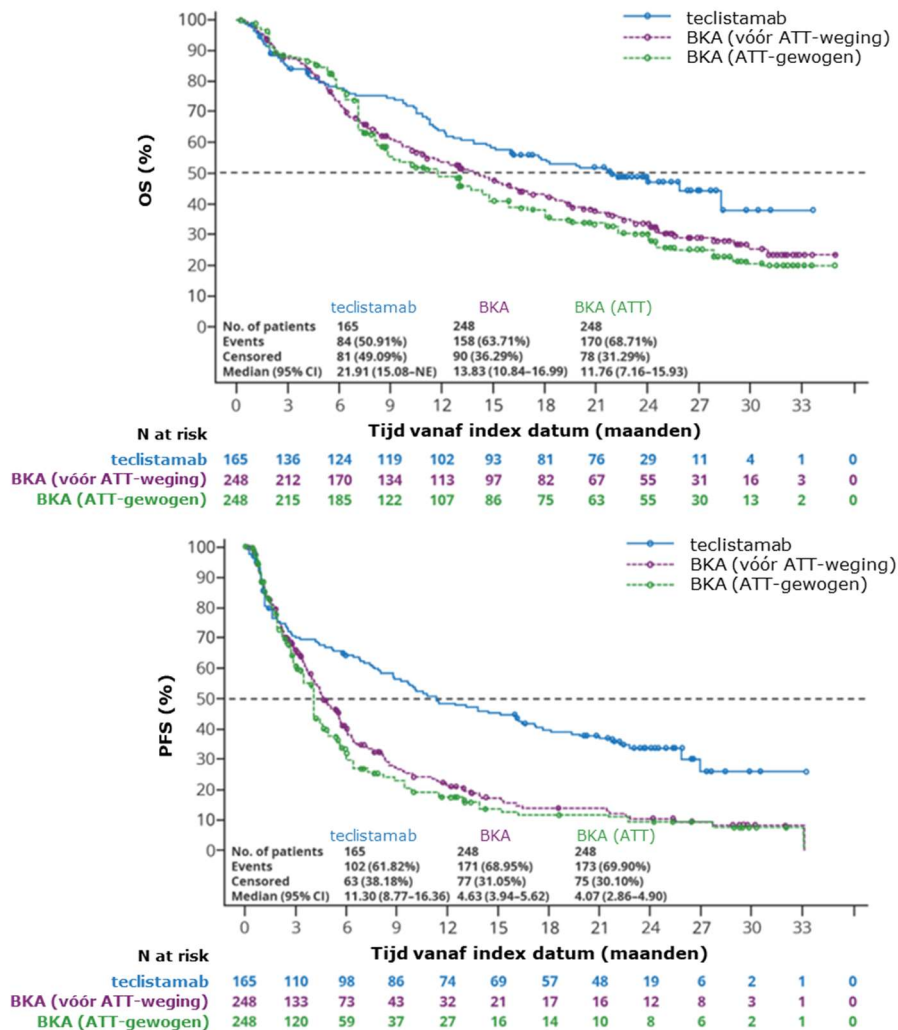
In bijlage 2 (Tabel 46) worden de patiëntkarakteristieken van de patiënten geïncludeerd in de MajesTEC-1 studie en LocoMMotion studie voor én na weging weergegeven.<sup>[25]</sup> Hierbij valt op dat de ECOG 1-2 zijn samengenomen. Zoals eerder aangegeven, zijn er in de MajesTEC-1 studie geen patiënten geïncludeerd met een ECOG status van 2, wat zorgt voor een vertekening van de

resultaten. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom hiervoor is gekozen. Dit geldt ook voor de groepering van de leeftijd (<65 en >=65) en behandellijnen (<=4 en 4+). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om een onderbouwing hiervan aan te leveren. De registratiehouder geeft aan dat voor zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion gebruik is gemaakt van IPD. De patiëntkarakteristieken in beide studies zijn slechts een versimpelde weergave en heeft geen invloed op de resultaten zelf. Het Zorginstituut merkt op dat dit wel bias veroorzaakt en de impact hiervan nu niet inzichtelijk is. Het is voor het Zorginstituut niet transparant of de patiëntkarakteristieken in beide armen gelijk zijn. Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van de deze inzichten gebrek aan vertrouwen in de uitkomsten van de indirecte vergelijking die gebruikt worden in de farmaco-economische analyse. Het is voor het Zorginstituut cruciaal om inzichtelijk te hebben wat het effect hiervan is, van niet-overlappende patiëntkarakteristieken in de studies vergelijken, op de uitkomsten van de analyse en dit moet worden aangeleverd door de registratiehouder.

In bijlage 2 (Figuur 28 en Figuur 30) wordt de balans van de prognostische variabelen op basis van de SMD visueel weergegeven. Het valt op dat na sATT weging vrijwel alle SMD waarden onder de 0,2 liggen, behalve het cytogenetisch profiel. Als er naar de sensitiviteitsanalyse wordt gekeken valt op dat de refractaire status boven de 0,2 ligt. Hoewel de gewogen populaties in evenwicht zijn met betrekking tot de gemeten, prognostische factoren, blijft het voor het Zorginstituut onduidelijk of er rekening is gehouden met andere, niet-gemeten, klinisch relevante variabelen. Beoordeling van de mogelijke residuele bias is niet uitgevoerd of gerapporteerd. De variabelen die niet meegenomen zijn als prognostische variabelen kunnen resulteren in residuele confounding en de resultaten vertekenen. Om onderzoek te doen naar mogelijk andere, niet gemeten, prognostische variabelen in de analyse is de 'e-waarde' bepaald en zijn bias plots gecreëerd voor alle uitkomsten.<sup>[23]</sup> De registratiehouder geeft aan dat de e-waarde een manier is om bias te analyseren en laat zien hoe sterk de relatie van een niet-geobserveerde prognostische variabele en de uitkomst zou moeten zijn, om de uitkomst te veranderen (bijvoorbeeld wel naar geen behandel-effect). Een grote e-waarde impliceert dat er substantiële ongemeten confounding zou moeten zijn om de uitkomst te veranderen. Uit de figuren gerapporteerd in het ITC rapport is op te maken dat de e-waarden van de HR puntschatters voor alle ATT-gewogen uitkomsten uit de ITC tussen de 2,08 en 226,97 liggen, wat betekent dat enkel niet-geobserveerde prognostische variabele(n) met een substantiële invloed de resultaten zouden kunnen veranderen.<sup>[23]</sup> Dit lijkt volgens de registratiehouder onwaarschijnlijk, mede vanwege het feit dat de beroepsgroep geen andere belangrijke prognostische variabelen heeft geïdentificeerd dan degene die al zijn geïncludeerd. Het Zorginstituut geeft aan dat dit een nieuwe benadering is en nog uitgekristalliseerd moet worden voor hier ook conclusies aan kunnen worden verbonden. Voor de volledigheid heeft het Zorginstituut de reactie van de registratiehouder gerapporteerd, echter roept de redenatie van de registratiehouder ook enkele vragen op. Zo wordt niet aangegeven wat een grote e-waarde precies inhoudt en lijkt een waarde van 226,97 daarin ook groot. Tevens is de range van 2,08 tot en met 226,97 erg groot. Echter zal de impact waarschijnlijk gering zijn aangezien, zoals de registratiehouder ook aangeeft, de beroepsgroep geen missende variabelen heeft opgemerkt.

Na het uitvoeren van de matching verandert de KM curve, zie Figuur 1. Als er gekeken wordt naar de KM plot van de OS wordt inzichtelijk dat de BKA curve (LocoMMotion na sATT weging) in de eerste 7 maanden hoger ligt, gevolgd door een korte periode dat de twee curves vrijwel gelijk zijn en tot slot daalt de curve en valt deze onder de BKA curve (LocoMMotion voor sATT weging). Gekeken naar de PFS valt af te lezen dat grofweg de eerste 3 maanden de curves voor en na weging gelijk zijn, daarna daalt de sATT gewogen curve en valt deze onder de curve voor sATT weging. Tot slot vallen de curves rond 22 maanden weer samen. Het valt het Zorginstituut op dat in de eerste 6 maanden de overleving in de BKA curve hoger ligt dan van de teclistamab arm. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit klinisch plausibel is en of dit is gevalideerd met klinische experts. De registratiehouder geeft een mogelijk verklaring voor het feit dat de overleving van BKA in het eerste half jaar hoger ligt dan de teclistamab arm. In de eerste 6 maanden is de sterfte ten gevolge van toxiciteit (met name infecties) hoog bij de behandeling met teclistamab. Zo was bij de start van teclistamab de infectieuze profylaxe die nodig is om de infectie te voorkomen niet goed geïmplementeerd. Het was namelijk nog niet bekend dat naast

een antibacteriële profylaxe tevens een intraveneuze immunoglobuline nodig is. Met deze toepassing is het aantal ernstige infecties, en daarmee het aantal sterfgevallen, gedaald.



Figuur 1: KM plot voor en na toepassing ATT weging voor OS (boven) en PFS (onder)

In de basecase wordt de BKA (LocoMMotion sATT gewogen) curve gebruikt. De resultaten op basis van de naïeve vergelijking (LocoMMotion voor sATT weging) en de resultaten van de gevoeligheidsanalyse worden inzichtelijk gemaakt in een scenarioanalyse. Naast de gebruikte wegingsmethode (IPTW-sATT) zijn er ook andere methoden beschikbaar om cohorten met elkaar te vergelijken. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut enkele sensitiviteitsanalyses uitgevoerd om de robuustheid van de methode te bepalen: *average treatment effect in the control* (ATC), *average treatment effect in the overlap* (ATO), *average treatment effect in the population* (ATE) en multivariabele regressie. In bijlage 2 (Figuur 29) worden de uitkomsten van deze analyses weergegeven. Alle analyses laten grofweg hetzelfde beeld zien als de IPTW-sATT methode gebruikt in de basecase analyse.

Belangrijk om aan te geven is dat bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, er altijd sprake is van onzekerheid. Dit kan komen door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomsten kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking. Dit is voor het Zorginstituut een belangrijke kanttekening aan het uitvoeren van een indirecte vergelijking.

### Klinische uitkomsten

De primaire uitkomstmaat in de MajesTEC-1 studie was de response (ORR) volgens de internationale myeloom werkgroep (IMWG) criteria. De secundaire uitkomstmaten waren onder andere de responsduur (DoR), algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS), veiligheid en patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROs). De uitkomsten van de MajesTEC-1 studie zijn afkomstig uit de DCO van januari 2023. In Tabel 5 zijn de klinische uitkomsten uit de MajesTEC-1 en LocoMMotion studie weergegeven. Het Zorginstituut merkt op dat er een discrepantie is van de TTNT tussen de ITC en CSR voor de teclistamab arm. De waarde van de TTNT in de tabel is gebaseerd op de ITC. In de CSR wordt een mediane tijd van 20,1 maanden gegeven (12,7 – NE). Het is op dit moment onduidelijk waar dit verschil vandaan komt. Het Zorginstituut vraagt de registratiehouder om een uitleg toe te voegen aan het dossier.

Tabel 5: Effectiviteit van teclistamab en BKA

<b>MajesTEC-1 studie</b>	<b>teclistamab n = 165</b>	<b>Referentie</b>
ORR n (%) [95 BI]	63,03% (55,2 – 70,4)	Moreau et al. (2023) <sup>[19, 26]</sup>
Secundaire uitkomstmaten		
PFS mediaan maanden[95 BI]	11,3 maanden (8,8; 16,4)	
OS mediaan maanden [95 BI]	21,9 maanden (15,08; NE)	
TTNT mediaan maanden [95 BI]	12,68 (8,71 – 17,61)	
Complete response or better (%) [95 BI]	45,45% (37,7 – 53,4)	
Very good partial response or better (%) [95 BI]	59,39% (51,5 – 67,0)	
DoR in patiënten met een respons (n = 104) (mediaan maanden) [95 BI]	21,55 (16,23 – NE)	
Mediane follow-up [95 BI]	22,8 (0,3; 33,6)	DCO januari 2023
<b>LocoMMotion</b>	<b>Standaardzorg (BKA)</b>	
ORR n (%) [95 BI]	31,9%	Moreau et al. (2023) <sup>[19, 16]</sup>
PFS mediaan maanden [95 BI]	4,63 (3,94; 5,62)*	
OS median maanden [95 BI]	13,83 maanden (10,84 – 16,99)*	
TTNT mediaan maanden [95 BI]	5,22 (4,44– 6,01)	
Complete response or better (%) [95 BI]	0,40% (0,0 - 2.2)	
Very good partial response or better (%) [95 BI]	13,31% (9,3 - 18,2)	
DoR in patiënten met een respons (n = 96) (mediaan maanden) [95 BI]	7,39 (4,86 – 11,14)	
Mediane follow-up (maanden) [95 BI]	26,4 (25,0 - 28,1)	DCO oktober 2022

\*betreffen gegevens voor ATT weging, zoals gerapporteerd in de studie



## Discussie:

### PICO

- De registratiehouder heeft geen vergelijking gemaakt met Nederlandse data, aangezien zij geen Nederlandse data in de literatuur kunnen identificeren voor deze patiëntenpopulatie om een vergelijking te maken met de studiepopulatie. Hierdoor kan niet inzichtelijk gemaakt worden waar de studie en Nederlandse data overeenkomen en waar het verschilt. Dit brengt onzekerheid mee met de vertaling naar de Nederlandse klinische praktijk. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om wel een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie toe te voegen aan tabel 2 op de punten waar wél informatie over beschikbaar is.
- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om een scenario mee te nemen waarin cohort A+C samen worden genomen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij voor teclistamab hoogstwaarschijnlijk een plek zien na behandeling met een CAR-T. Om deze reden is de combinatie van cohort A+C de groep patiënten die de klinische praktijk reflecteren. De registratiehouder heeft deze analyse niet toegevoegd aan het dossier omdat cohort C verkennend was met een beperkt aantal patiënten (n=38) en niet gepowerd om een statistische vergelijking mee te doen. Daarnaast wordt aangegeven dat er op dit moment nog geen CAR-T behandeling beschikbaar is in Nederland voor deze patiënten.
- De leeftijd toegepast in het model komt niet overeen met de gemiddelde leeftijd gezien in de LocoMMotion (67,1 jaar) en IKNL data, waarbij de mediane leeftijd bij diagnose ligt op 69 jaar. Beide bronnen geven een hogere leeftijd dan gezien in de MajesTEC-1 wat de input vormt voor het model. Het Zorginstituut vindt dat de registratiehouder de leeftijd moet variëren in een scenarioanalyse om deze impact op de uitkomst inzichtelijk te maken.

### Indirecte vergelijking

- De registratiehouder heeft gekozen om de wegingen in de IPTW te schalen zodat het optelt tot het originele aantal deelnemers in het LocoMMotion cohort (sATT). De rationale voor deze aanpak is niet vanwege de kleine sample size, maar om consistentie te waarborgen in de verschillende dossiers, waarin een kleine sample size wel aan de orde is. Het Zorginstituut heeft niet inzichtelijk naar welke dossiers de registratiehouder refereert. De methode waarbij uitgegaan wordt van de ATT heeft de registratiehouder meegenomen in een scenarioanalyse met de impact op de DSA en PSA uitkomsten. Dit zorgt voor een minimale stijging van de ICER. Het Zorginstituut is niet overtuigd door deze redenering om op basis van andere dossiers hier te kiezen voor de sATT methode. Het Zorginstituut had graag gezien dat de basecase bestond uit de ATT methode.
- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht een scenarioanalyse te laten zien waarin enkel de overlappende variabelen worden meegenomen in de IPTW. Het viel het Zorginstituut namelijk op dat er voor sommige variabelen geen overlap te vinden is. De registratiehouder heeft enkel aangegeven dat de populatie aanzienlijk zou verkleinen als voor elk van de variabelen waarvoor wordt gecorrigeerd overlap zou moeten worden gevonden. Zij blijven daarom bij het standpunt dat het gebruik van een samenvattende maat, zoals de propensity score, een betere methodologie is. De registratiehouder is niet ingegaan op de vraag van het Zorginstituut om het effect van enkel de overlappende variabelen inzichtelijk te maken. Hierdoor is het effect van deze onzekerheid op de uitkomst van de analyse niet inzichtelijk voor het Zorginstituut. Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van de resultaten met de overlappende populatie gebrek aan vertrouwen in de uitkomsten van de indirecte vergelijking die gebruikt worden in de farmaco-economische analyse. Het is voor het Zorginstituut cruciaal om inzichtelijk te hebben wat het effect hiervan is op de uitkomsten van de analyse en dit moet worden aangeleverd door de registratiehouder.
- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht om informatie aan het dossier toe te voegen over het identificeren van de prognostische variabelen door middel van bijvoorbeeld een univariate cox proportional hazard model. Met deze methode wordt onder andere gekeken of variabelen invloed hebben op de uiteindelijke uitkomsten. De registratiehouder heeft een ITC rapport van cilta-cel (Carvykti®) aangeleverd, maar het Zorginstituut kan nog steeds niet herleiden wat de methode is die is toegepast om de variabelen te identificeren, het lijkt dat er geen univariate cox proportional hazard model is gebruikt.
- De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een 'low risk' imputatie voor missende waarde in de MajesTEC-1 en een 'mode value' imputatie voor missende variabelen in de

LocoMMotion. Het Zorginstituut vindt dit risicovol, omdat niet aangetoond kan worden dat de prognostische waarde hetzelfde is in de twee verschillende studies, wat de onderliggende gedachte van de 'low risk' imputatie is. Daarnaast begrijpt het Zorginstituut niet hoe deze imputatie methode een conservatief uitgangspunt heeft zoals wordt gesteld door de registratiehouder als de laagste risico categorieën worden toegepast bij missende data voor de teclistamab arm. Om het risico hiervan inzichtelijk te maken moet de missende data voor de teclistamab arm op dezelfde manier worden geïmputeerd als toegepast in het LocoMMotion cohort.

- De registratiehouder heeft een uitkomsten laten zien waarin eerst de MI samenvattende waarde wordt gerapporteerd en daarna MI van 50 imputaties. De herkomst van de tabel is onbekend, dit zou duidelijk moeten worden gemaakt. Het is voor het Zorginstituut ook onduidelijk of bij dit scenario de MI met 50 imputaties is toegepast op beide armen, of enkel op de LocoMMotion. Daarnaast laat de registratiehouder enkel de uitkomsten van de multivariabele regressie zien; ten eerste had het Zorginstituut dit scenario willen zien met IPTW (zoals in de basecase), in plaats van multivariabele regressie. Ten tweede had het Zorginstituut verzocht om het doorrekenen van de uitkomsten in het farmaco-economisch model. Een klein verschil in de inputgegevens kan namelijk een groot effect hebben op de ICER. Het Zorginstituut wil bovenstaande punten toegevoegd zien worden aan het dossier.
- De patiëntkarakteristieken van de patiënten geïnccludeerd in de MajesTEC-1 studie en LocoMMotion studie worden voor én na weging weergegeven. Hierbij valt op dat meerdere variabelen als groeperingen worden getoond, zoals ECOG 1 en 2. In de MajesTEC-1 studie zijn geen patiënten geïnccludeerd met een ECOG status van 2, wat maakt dat deze resultaten dus vertekend zijn. De registratiehouder heeft hierop aangegeven dat voor zowel MajesTEC-1 als LocoMMotion gebruik is gemaakt van IPD. De patiëntkarakteristieken in beide studies zijn slechts een versimpelde weergave en heeft geen invloed heeft op de resultaten zelf. Het Zorginstituut merkt op dat dit wel bias veroorzaakt en de impact hiervan nu niet goed inzichtelijk is. In het wegingsproces worden de variabelen als een groep samengenomen, en wordt geconcludeerd dat de armen gelijk zijn. Het Zorginstituut zet hier haar vraagtekens bij. Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van de deze inzichten gebrek aan vertrouwen in de uitkomsten van de indirecte vergelijking die gebruikt worden in de farmaco-economische analyse. Het is voor het Zorginstituut niet transparant of de patiëntkarakteristieken in beide armen gelijk zijn. Het is voor het Zorginstituut cruciaal om inzichtelijk te hebben wat het effect is, van niet-overlappende patiëntkarakteristieken in de studies vergelijken, op de uitkomsten van de analyse en dit moet worden aangeleverd door de registratiehouder.
- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking

#### Effectiviteit:

- In Tabel 5 zijn de klinische uitkomsten uit de MajesTEC-1 en LocoMMotion studie weergegeven. Het Zorginstituut merkt op dat er een discrepantie is van de TTNT tussen de ITC en CSR voor de teclistamab arm. De waarde van de TTNT in de tabel is gebaseerd op de ITC. In de CSR wordt een mediane tijd van 20,1 maanden gegeven (12,7 – NE). Het is op dit moment onduidelijk waar dit verschil vandaan komt. en het Zorginstituut vraagt de registratiehouder om een uitleg toe te voegen aan het dossier.

Conclusie PICO: Het Zorginstituut heeft meerdere openstaande discussiepunten. De discussiepunten hebben met name betrekking op de matching van de indirecte vergelijking. Ondanks dat een aantal vragen beantwoord zijn, staan er nog enkele punten open. Zo is het op dit moment voor het Zorginstituut niet inzichtelijk genoeg of de matching van voldoende kwaliteit is. Het Zorginstituut heeft op dit moment niet genoeg vertrouwen dat de armen gelijk zijn. Dit moet inzichtelijk worden gemaakt aan de hand van onder andere scenarioanalyses. Ook de methode waarop de missende variabelen zijn geïmputeerd acht het Zorginstituut risicovol. Daarnaast is er geen vergelijking gemaakt met de Nederlandse patiëntpopulatie.

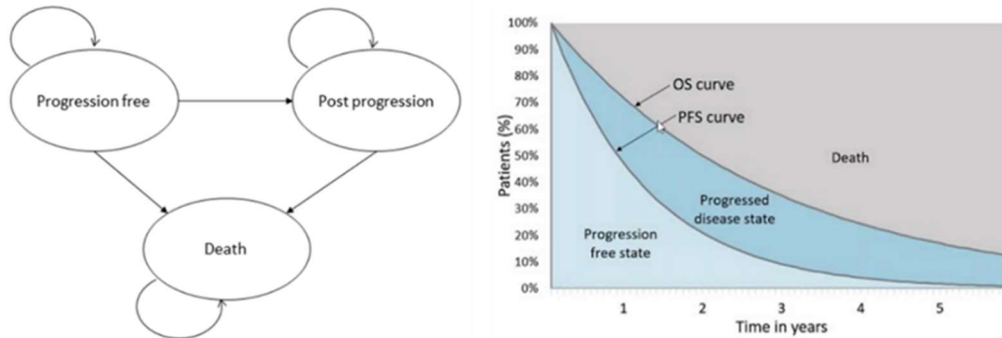
## 2.2 Modelsettings

In

Tabel 6 staan de belangrijkste modelparameters. In Figuur 2 is de modelstructuur weergegeven. De registratiehouder houdt in de basecase een standaard *partitioned survival model* (PSM) aan. Het model heeft drie gezondheidstoestanden: progressievrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overleden (D).

Tabel 6: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Partitioned survival model
Gezondheidstoestanden	progressievrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overleden (D)
Cyclusduur	1 week
Cohortgrootte	n.v.t.
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten starten in de progressievrije gezondheidstoestand
Tijdshorizon	40 jaar
Perspectief	maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kosten utiliteit (KUA)



Figuur 2: Modelstructuur van het partitioned survival model voor teclistamab bij volwassen patiënten met recidiverend en refractair MM die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen (o.a. immunomodulerend middel, proteasoomremmer en anti-CD38 antilichaam) en die tijdens laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

Discussie modelsettings: Het Zorginstituut is akkoord met de modelsettings.

## 2.3 Inputgegevens

### 2.3.1 Extrapolaties

Het *partitioned survival model* is niet gebaseerd op transitiekansen. De verhouding patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus wordt bepaald op basis van extrapolaties van de OS en PFS. De klinische data zijn verkregen over een beperkte mediane periode van 22,8 maanden.<sup>[19]</sup>

Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van teclistamab en BKA.

De registratiehouder geeft aan dat de NICE DSU TSD14 is gebruikt als richtlijn.<sup>[27]</sup> Grofweg bestond de aanpak uit het testen van de proportional hazard assumptie. Daarna werden de verschillende parametrische survival modellen (o.a. Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch, Gompertz en spline modellen) statistisch (AIC/BIC), klinisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier curves. De beste fit werd gekozen voor de base case. De registratiehouder geeft vervolgens aan hoe de extrapolaties geëvalueerd zijn:

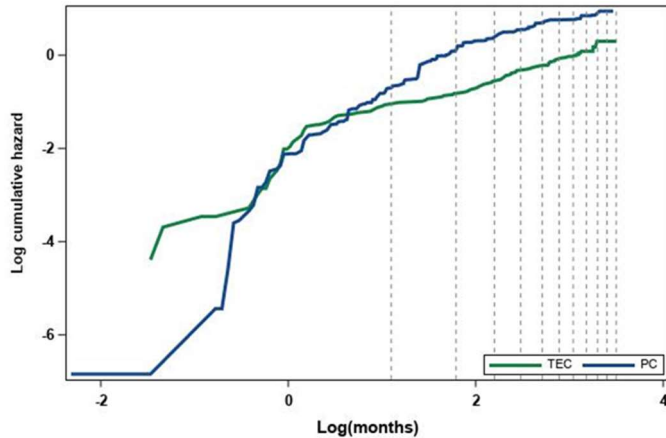
- Visuele fit: de fit van de parametrische modellen met de KM curves zijn voor elk eindpunt geëvalueerd, hierbij is ook naar de hazard plots gekeken.
- Statistische fit: vergelijkingen op basis van verdelingen werden voor elke behandelarm apart gefit, en werden schattingen van de schaal- en vormparameters van de verdelingen geproduceerd. De AIC en BIC werden vergeleken om de beste fit te bepalen, hierbij werd de AIC en BIC als even belangrijk beschouwd.
- Klinische plausibiliteit: de langetermijnextrapolatie van de curves werden onderzocht op basis van metingen die zijn afgeleid van de voorspelde curve (de geschatte mediaan en gemiddelde). Zo werden schattingen van de mediane *time-to-event*, die in tegenspraak zijn met gangbare percepties beschouwd als indicatief voor een onvoldoende fit.

De registratiehouder heeft de klinische plausibiliteit van de extrapolaties van de overlevingscurve en PFS van BKA en teclistamab laten valideren bij de HOVON MWG.

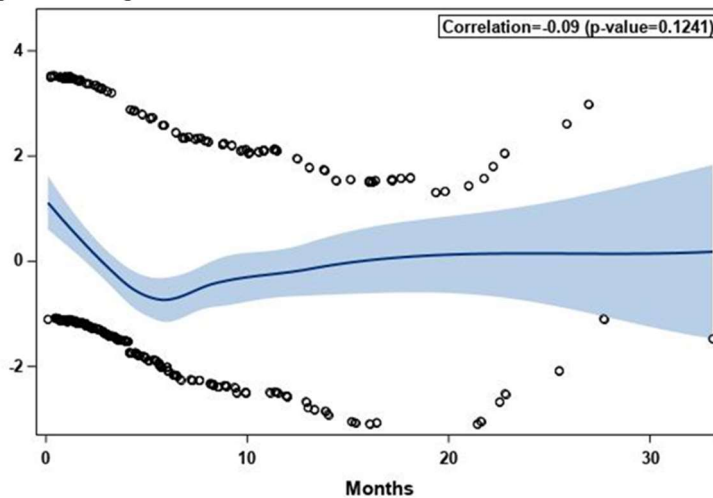
Achtereenvolgend worden de PFS, OS, tijd tot discontinuatie van de behandeling (TTTD) en de TTTD+switch besproken.

#### Progressievrije overleving (PFS)

Allereerst heeft de registratiehouder de proportional hazard assumptie getoetst om te bepalen of modellen individueel of gezamenlijk gefit moeten worden. Op basis van Figuur 3 en Figuur 4 concludeerde de registratiehouder dat de proportional hazard standhield, vanwege de niet-significante Grambsch-Therneau-test ( $p$ -waarde=0,1241). Vanwege de PH assumptie is er door de registratiehouder gekozen om dezelfde modellen te fitten per behandelarm; waarvoor de keuze is gebaseerd op de gecombineerde AIC/BIC waardes van teclistamab en BKA. Het Zorginstituut stelt ten eerste dat de PH assumptie niet standhoudt, vanwege het kruisen van de plots in de log-cumulatieve hazard. Ten tweede is het plotten van dezelfde modellen per behandelarm niet de definitie van een gecombineerde fit, maar een individuele fitting waarbij dezelfde distributies worden gekozen. Aangezien het laatste (individuele fitting) wel de voorkeur betreft van het Zorginstituut bij het schenden van de PH assumptie, kan het Zorginstituut zich vinden in de uitgevoerde methode wat betreft modelering voor PFS van de registratiehouder maar niet in de redenering van de registratiehouder. Daarnaast vindt het Zorginstituut niet dat de keuze van een distributie voor extrapolatie gebaseerd moet zijn op een gecombineerde AIC/BIC waarde. Dit moet worden aangepast. Dit wordt verder in de tekst nogmaals besproken.



Figuur 3: Log-cumulative hazards – PFS



Figuur 4: Schoenfeld-residuen plot

### Teclistamab

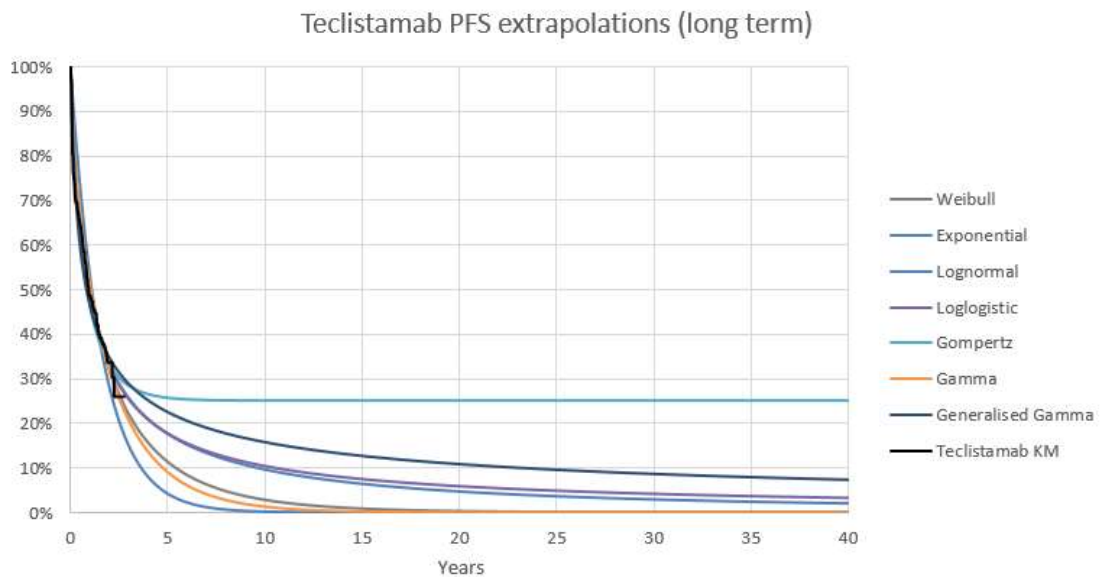
In Figuur 5 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de PFS. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 6 de hazard plot.

Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit. De registratiehouder geeft aan dat de Gompertz distributies een klinisch onrealistische lange termijn PFS curve laat zien, aangezien deze resulteert in een plateau op lange termijn. De exponentiële extrapolatie laat volgens de registratiehouder een slechte visuele fit zien ten opzichte van de geobserveerde data in het eerste jaar. Daarnaast heeft de exponentiële distributie een constante hazard, welke niet overeenkomt met de hazard van de geobserveerde data. Om deze redenen heeft de registratiehouder de Gompertz en exponentiële extrapolaties niet overwogen in de base case of scenarioanalyses.

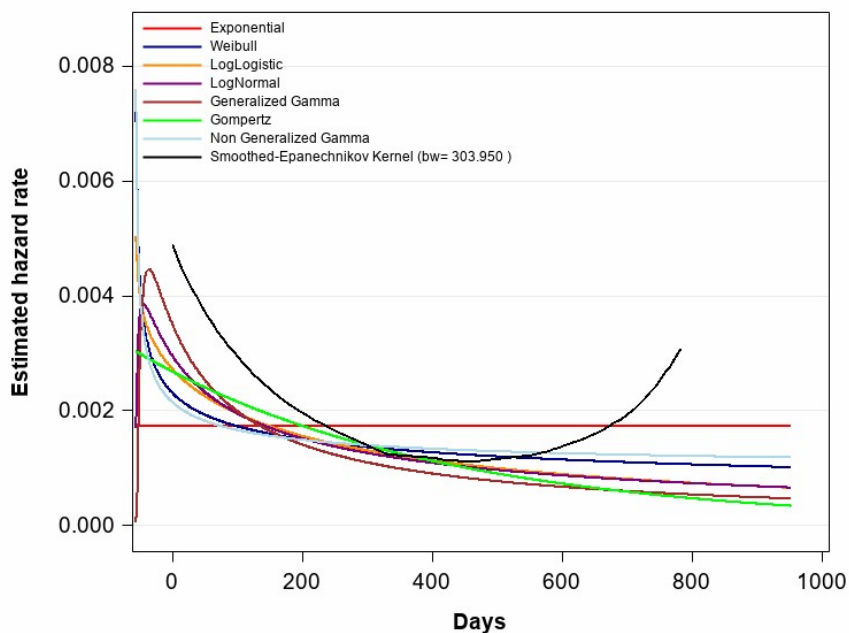
De HOVON MWG heeft daarnaast aangegeven dat het niet plausibel is dat 10% van de vierdelijnspatiënten nog progressievrij is na 10 jaar. Een realistischere aanname zou hiervoor eerder 0% zijn (voor teclistamab én andere behandelingen). In Tabel 7 heeft de registratiehouder een overzicht van het percentage patiënten dat progressievrij is bij de verschillende extrapolaties weergegeven. Hierin is te zien dat de volgende distributies: Gompertz, gegeneraliseerde gamma, log-logistisch en lognormaal, progressievrije overlevingspercentages na 10 jaar van >10% laten zien. De Weibull, gamma en de exponentiële curves laten percentages van <10% zien, en zullen dus de klinische praktijk beter benaderen.

Vervolgens heeft de registratiehouder van de distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden (Tabel 8). De lognormale distributie laat de laagste waarde zien voor de MajesTEC-1. Van de curves die klinisch plausibel zijn en visueel een goede fit laten zien (Weibull en gamma) heeft de Weibull de laagste AIC/BIC waarde; en ook de laagste gecombineerde AIC/BIC waarde met LocoMMotion. Dit gaf voor de registratiehouder de doorslag om de Weibull als base case voor PFS te kiezen. De gamma distributie wordt getoond in een scenario. Op basis van klinische plausibiliteit laat de exponentiele distributie zien dat dit ook mogelijk kan zijn. Het Zorginstituut vindt dat geen enkele distributie, op basis van visuele fit, overeenkomt met de hazard plot (figuur 6). Zo is de exponentiele distributie de enige distributie waarbij na 10 jaar 0% patiënten progressievrij zijn zoals is voorspeld door de HOVON MWG. Om deze reden wil het Zorginstituut deze scenarioanalyse ook terugzien in het dossier. Het is voor het Zorginstituut nog steeds niet duidelijk wat de rationale is van de registratiehouder om de statistische (AIC/BIC) waarden gecombineerd te presenteren. Dit moet worden aangepast naar een statistische beoordeling op basis van een individuele AIC/BIC waarden per behandelmarm.

De registratiehouder heeft op basis van de meest recente DCO van Majes-TEC1 (augustus 2023, data onder embargo en niet beschikbaar voor het Zorginstituut) geconcludeerd dat de meest recente KM data een betere overlap met de lognormaal, loglogistische, generalized gamma en de Gompertz extrapolatie laat zien. Hierdoor is ook de lognormaal meegenomen in een scenarioanalyse. Aangezien er nog geen langere follow-up data beschikbaar is voor patiënten behandeld met teclistamab, en er dus onzekerheid bestaat rondom lange-termijn PFS-assumpties heeft de registratiehouder voor de conservatievere curve (Weibull) als basecase gekozen.



Figuur 5: PFS KM lange-termijn extrapolaties – teclistamab



Figuur 6: PFS hazard plot – teclistamab

Tabel 7 PFS extrapolaties over tijd teclistamab

Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	49%	34%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull (basecase)	50%	32%	11%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	53%	28%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal (scenario)	48%	33%	18%	10%	6%	5%	4%	3%	2%	2%
Log-logistisch	48%	33%	18%	10%	7%	6%	5%	4%	4%	3%
Gompertz	47%	33%	26%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Gamma (scenario)	51%	32%	9%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma	46%	35%	23%	16%	13%	11%	10%	9%	8%	7%

Tabel 8: statistische fit (AIC/BIC) PFS teclistamab

Verdeling	AIC	BIC	Som	Gecombineerd met BKA (LocoMMotion)
<b>Weibull (basecase)</b>	1487,2	1493,4	2980,6	7412,0
<b>Exponentieel</b>	1503,0	1506,2	3009,2	7433,4
<b>Lognormaal (scenario)</b>	1477,1	1483,3	2960,4	7306,9
<b>Log-logistisch</b>	1483,0	1489,2	2972,2	7323,6
<b>Gompertz</b>	1486,8	1493,0	2979,8	7384,0

<b>Gamma (scenario)</b>	1489,8	1496,0	2985,8	7415,8
<b>Gegeneraliseerde gamma</b>	1476,5	1485,8	2962,3	7303,5

### Standaardzorg (BKA)

In Figuur 7 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de PFS. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 8 de hazard plot. Het Zorginstituut ontvangt graag meer informatie over het figuur. Met name omdat de curve smoothed is, echter is dit niet te zien. De registratiehouder moet meer toelichting aanleveren over deze figuren. In Tabel 10 worden de percentages van patiënten in PFS per 5 jaar getoond. In Tabel 11 wordt de statistische fit voor de PFS weergegeven.

Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit. De registratiehouder geeft aan dat de Gompertz extrapolatie een klinisch onrealistische lange termijn PFS curve laat zien. De exponentiele distributie laat een slechte visuele fit zien ten opzichte van de geobserveerde data in het eerste jaar, en heeft daarnaast een constante hazard die niet overeenkomt met de hazard curve van de LocoMMotion data. Vanwege deze redenen worden zowel de Gompertz als de exponentiele distributie door de registratiehouder niet overwogen als base case of scenario analyses.

De registratiehouder geeft aan dat er geen literatuur beschikbaar is die de klinische plausibiliteit van de PFS percentages op lange termijn zouden kunnen informeren in deze specifieke patiëntenpopulatie. In Tabel 9 heeft de registratiehouder andere studies met beperkte follow-up duur weergegeven bij TCE RRMM patiënten. De mediane PFS van LocoMMotion, die is gebruikt voor de extrapolaties, met 4,6 maanden relatief in lijn ligt met de deze andere studies. De HOVON heeft aangegeven dat het niet klinisch plausibel is dat patiënten nog progressie vrij zijn na 10 jaar. Bij de Gompertz distributie en de gegeneraliseerde gamma zijn er respectievelijk 3 en 1% van patiënten progressievrij. De rest van de extrapolaties kunnen bij de uitspraak van de HOVON als klinisch plausibel geacht worden.

Tabel 9 Overzicht van PFS en OS in TCE RRMM in real-world cohort studie en daratumumab studies

Studie	Aantal observaties	Mediane follow-up, maanden	Mediane PFS, maanden (95% BI)	Mediane OS, maanden (95% BI)
MaMMoth	275	10,6	3,4 (2,8; 4,0)	9,3 (8,1; 10,6)
Flatiron	251	18,2	4,8 (3,7; 6,1)	11,0 (8,7; 13,6)
O.I.S. registry	258	10,9	Niet beschikbaar	8,8 (6,6; 11,4)
Daratumumab studies†	329	30,9	5,8 (4,5; 7,1)	15,7 (13,2; 18,9)

† follow-up van klinische daratumumab studies.

Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval; O.I.S., Oncology Information Service; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RRMM, recidiverende en refractaire multipel myeloom.

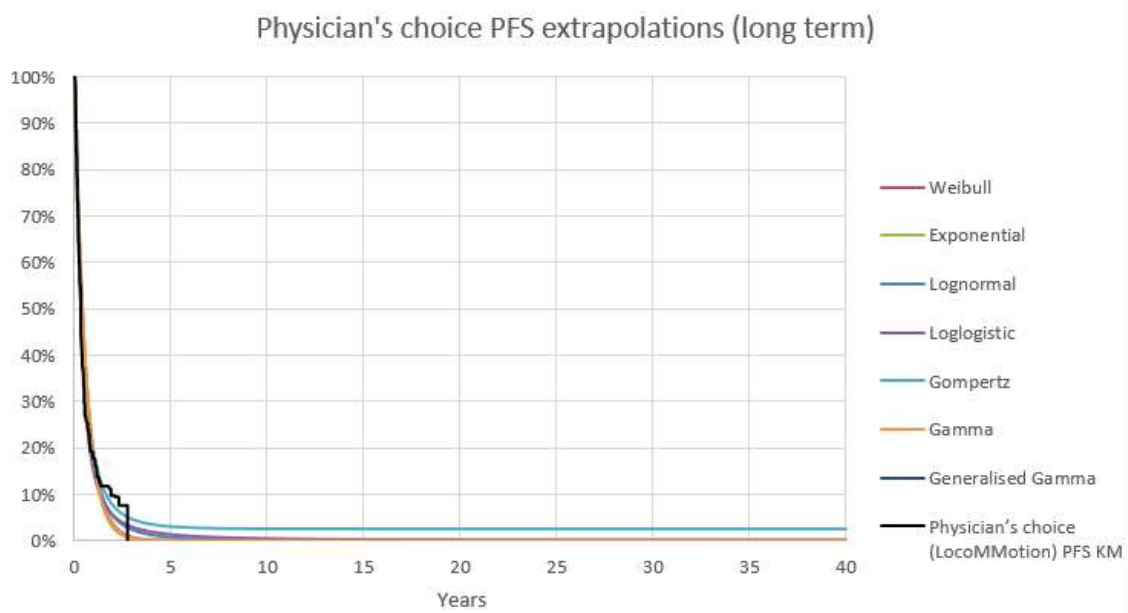
Bron: Gandhi et al. (2019), Haefliger et al. (2021), Weisel et al. (2021), Elsada et al. (2021).<sup>[28-30]</sup>

Vervolgens heeft de registratiehouder van de overige distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden. De gegeneraliseerde gamma distributie laat de laagste waarden zien. Omdat de registratiehouder voor de teclistamab-arm kiest voor Weibull, geeft dat de doorslag om voor de PFS van de BKA arm in de basecase eenzelfde verdeling aan te houden. Het Zorginstituut merkt op dat de Weibull functie niet de beste statistische fit heeft voor PFS van BKA. Zo sluiten de generaliseerde gamma en lognormale distributies beter aan op de KM curve volgens de AIC/BIC waarden. De generaliserende gamma, gamma en lognormale distributies worden meegenomen in scenario analyses. Voor de laatste twee scenario's wordt dezelfde distributie voor de teclistamab arm gebruikt. Het Zorginstituut heeft de voorkeur om de

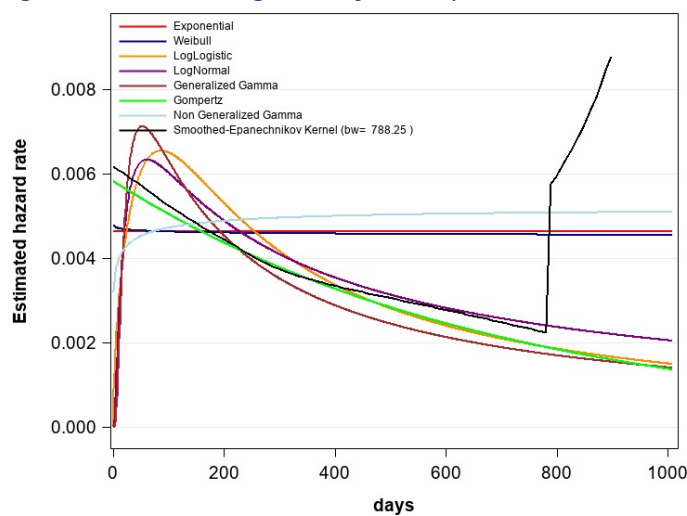


teclistamab arm niet tegelijk te veranderen, wegens gebrek aan rationale om dezelfde distributies te kiezen. Het Zorginstituut mist uitleg waarom de loglogistische distributie niet wordt meegenomen in een scenario. De loglogistische distributie heeft een betere statistische fit dan de gamma distributie op basis van de AIC/BIC waarden. Om deze reden moet de loglogistische distributie ook worden toegevoegd aan het dossier op basis van een scenarioanalyse.

Het Zorginstituut is het niet eens met de redenering van de registratiehouder om alleen op basis van de gekozen distributie voor de teclistamab arm, deze keuze ook toe te passen in de BKA arm. Zoals aangegeven laat de Weibull (gekozen voor de PFS teclistamab) de slechtste fit zien op basis van de individuele AIC/BIC waarden. De onderbouwing en de gebruikte distributie in de basecase analyse voor de extrapolatie van de PFS in de BKA arm moet daarom worden aangepast door de registratiehouder.



Figuur 7: PFS KM lange-termijn extrapolaties - BKA



Figuur 8: PFS hazard plot - BKA

Tabel 10 PFS extrapolaties over tijd BKA

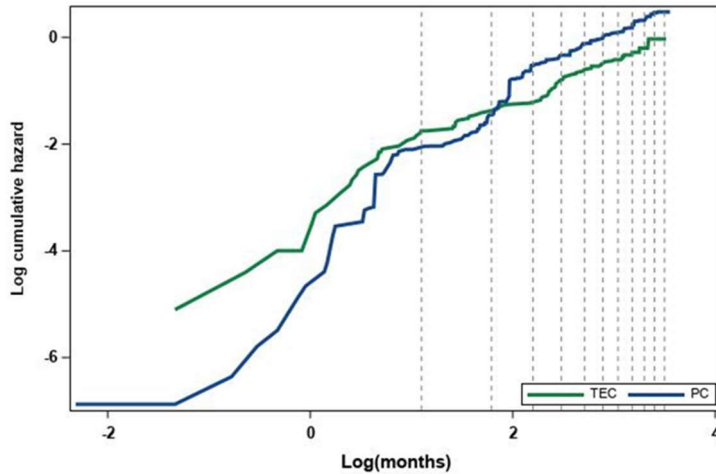
Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	18%	10%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull (basecase)	19%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	18%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal (scenario)	17%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Log-logistisch	15%	6%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gompertz	19%	8%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Gamma (scenario)	18%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma (scenario)	18%	8%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Afkortingen: KM, Kaplan–Meier; PFS, *progression-free survival*. Tabel 11: Statistische fit (AIC/BIC) PFS BKA (na ATT weging)

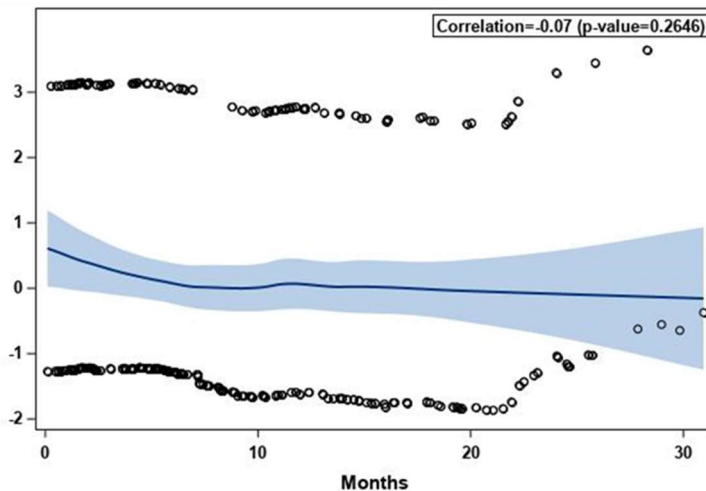
Distribution	AIC	BIC	Som	Gecombineerd met MajesTEC-1
<b>Weibull (basecase)</b>	2212,2	2219,2	4431,4	7412,0
<b>Exponentieel</b>	2210,3	2213,9	4424,2	7433,4
<b>Lognormaal (scenario)</b>	2169,7	2176,8	4346,5	7306,9
<b>Log-logistisch</b>	2172,2	2179,2	4351,4	7323,6
<b>Gompertz</b>	2198,6	2205,6	4404,2	7384,0
<b>Gamma (scenario)</b>	2211,5	2218,5	4430,0	7415,8
<b>Gegeneraliseerde gamma (scenario)</b>	2165,3	2175,9	4341,2	7303,5

#### Algehele overleving (OS)

Allereerst heeft de registratiehouder de proportional hazard assumptie getoetst om te bepalen of modellen individueel of gezamenlijk gefit moeten worden. Op basis van Figuur 9 en Figuur 10 concludeerde de registratiehouder dat de proportional hazard standhield, vanwege de niet-significante Grambsch-Therneau-test ( $p$ -waarde=0,2626). Vanwege de PH assumptie heeft de registratiehouder gekozen om dezelfde modellen te fitten per behandelarm; waarvoor de definitieve keuze is gebaseerd om de gecombineerde AIC/BIC waardes van teclistamab en BKA. Het Zorginstituut stelt ten eerste dat de PH assumptie niet standhoudt, vanwege het kruisen van de lijnen in de log-cumulatieve hazard plot Ten tweede is het plotten van dezelfde modellen per behandelarm niet de definitie van een gecombineerde fit, maar een individuele fitting waarbij dezelfde distributies worden gekozen. Aangezien het laatste (individuele fitting) wel de voorkeur betreft van het Zorginstituut bij het schenden van de PH assumptie, kan het Zorginstituut zich vinden in de uitgevoerde methode voor OS van de registratiehouder maar niet in de redenering van de registratiehouder. Daarnaast vindt het Zorginstituut niet dat de keuze van een distributie voor extrapolatie gebaseerd moet zijn op een gecombineerde AIC/BIC waarde. Dit moet worden aangepast. Dit wordt verder in de tekst nogmaals besproken.



Figuur 9: Log-cumulatieve hazards – OS



Figuur 10: Schoenfeld-residuen plot

### Teclistamab

In Figuur 11 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 12 de hazard plot. Het Zorginstituut ontvangt graag meer informatie over het figuur. Met name omdat de curve smoothed is, echter lijkt dit visueel gezien niet het geval te zijn. De registratiehouder moet meer toelichting aanleveren over deze figuren. In Tabel 12 worden de overlevingspercentages van alle extrapolaties per 5 jaar weergegeven. In Tabel 13 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven.

Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit. De registratiehouder geeft aan dat de Gompertz extrapolatie een klinisch onrealistische lange termijn OS curve laat zien, aangezien deze resulteert in een plateau op lange termijn. De exponentiele distributie heeft een constante hazard, welke niet overeenkomt met de hazard curve van de geobserveerde data. Vanwege bovenstaande redenen worden de Gompertz en exponentiele distributie niet overwogen voor de base case.

De HOVON MWG heeft aangegeven dat het niet plausibel is dat 15% van de vierdelijnspatiënten nog in leven is na 10 jaar, en verwacht dat dit veel lager zal liggen (voor teclistamab én andere behandelingen). In Tabel 12 staat het overzicht van het percentage patiënten dat in leven is bij de verschillende extrapolaties weergegeven. Hierin is te zien dat de volgende distributies:

Gompertz, gegeneraliseerde gamma, log-logistisch en lognormaal distributies overlevingspercentages na 10 jaar van >14% laten zien. De Weibull, gamma en de exponentiële curves laten percentages van <10% zien, en zullen dus de klinische praktijk beter benaderen.

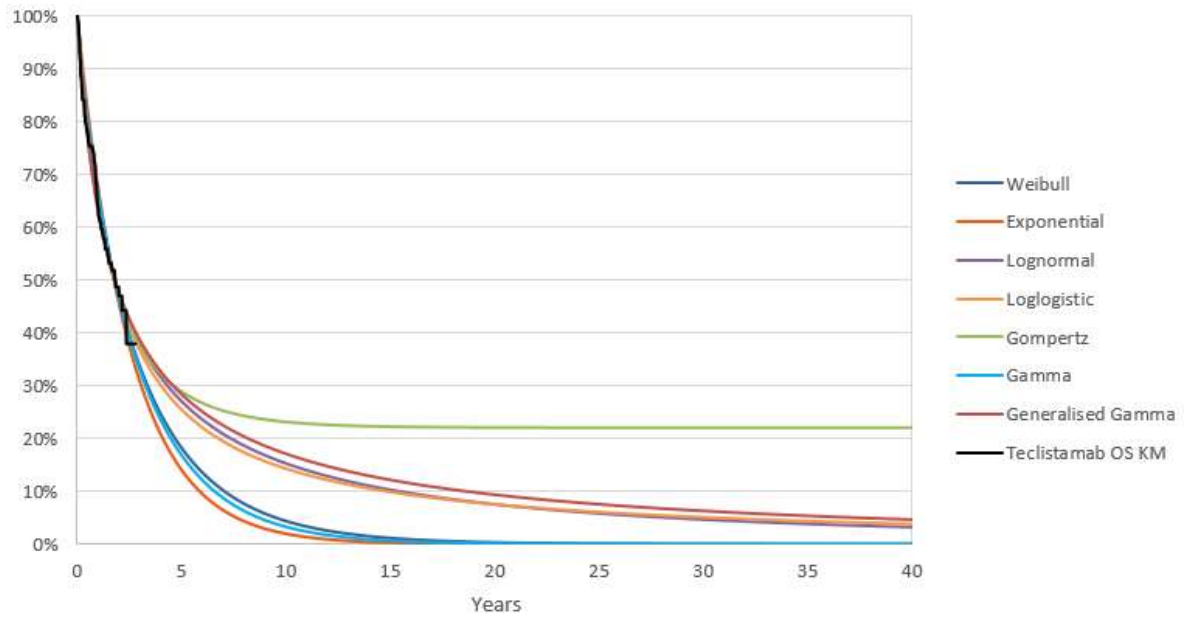
Vervolgens heeft de registratiehouder van de distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden. De lognormale distributie laat de laagste waarden zien. Van de curves die klinisch plausibel zijn en visueel een goede fit laten zien (Weibull en gamma) heeft de registratiehouder gekozen voor de gamma distributie als base case, aangezien hiervan de gecombineerde AIC/BIC van teclistamab en LocoMMotion het laagste was. De Weibull distributie wordt in een scenario gepresenteerd, waarbij voor de BKA arm ook deze distributie wordt aangehouden. Het Zorginstituut heeft de voorkeur om de BKA arm niet tegelijk te veranderen, wegens gebrek aan rationale om dezelfde distributies te kiezen. Het is voor het Zorginstituut nog steeds niet duidelijk wat de rationale is van de registratiehouder om de statistische (AIC/BIC) waarden gecombineerd te presenteren. Dit moet worden aangepast naar een statistische beoordeling op basis van een individuele AIC/BIC waarde per behandelarm.

De registratiehouder heeft op basis van de meest recente DCO van Majes-TEC1 (augustus 2023, data onder embargo en niet beschikbaar voor het Zorginstituut) geconcludeerd dat de meest recente KM data een betere overlap met de lognormaal, loglogistische, generalized gamma en de Gompertz extrapolatie laat zien. Hierdoor heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de lognormale distributie ook mee te nemen in een scenarioanalyse. Aangezien er nog geen langere follow-up data beschikbaar is voor patiënten behandeld met teclistamab, en er dus onzekerheid bestaat rondom lange-termijn OS assumpties is voor de conservatievere curve (gamma) als basecase gekozen.

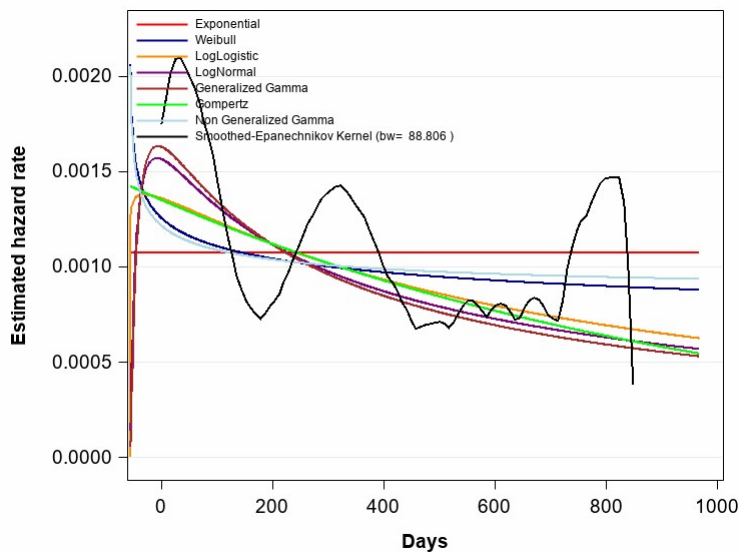
Het valt het Zorginstituut op dat er een soort tweedeling in de langetermijnextrapolaties lijkt te ontstaan waarin de exponentieel, Weibull en gamma distributies een meer pessimistische inschatting geven en de loglogistische, gegeneraliseerde gamma, lognormale distributies een meer optimistische inschatting van de OS geven. De Gompertz ligt als enige distributie op lange termijn ver boven de andere curves.

Tot slot is de overlevingsdata van MajesTEC-1 nog immatuur wat onzekerheid met zich meebrengt, om deze reden had het Zorginstituut het verzoek aan de registratiehouder om alle distributies terug te laten komen in scenarioanalyses. Dit heeft de registratiehouder niet opgevolgd. Zoals aangegeven acht de registratiehouder enkele distributies niet klinisch plausibel zoals de Gompertz en generaliseerde gamma functies. Echter laat de exponentiele distributie wel een klinisch plausibele schatting zien zoals wordt geschat door de HOVON MWG. Daarnaast is het onduidelijk waarom de registratiehouder de lognormale distributie meeneemt in een scenarioanalyse en niets heeft vermeld over de loglogistische distributie. Het Zorginstituut wil alle distributies, waaronder de exponentiele en loglogistische distributies, terugzien in een scenarioanalyse.

### Teclistamab OS extrapolations (long term)



Figuur 11: OS KM lange-termijn extrapolaties - teclistamab



Figuur 12: OS hazard plot – teclistamab

Tabel 12 Overlevingspercentages teclistamab extrapolaties op lange termijn

Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	64%	49%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull (scenario)	66%	47%	18%	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	68%	46%	14%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal (scenario)	64%	47%	27%	15%	10%	8%	6%	5%	4%	3%

Log-logistisch	65%	47%	26%	14%	10%	8%	6%	5%	4%	4%
Gompertz	65%	47%	29%	23%	22%	22%	22%	22%	22%	22%
Gamma (basecase)	67%	47%	17%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma	63%	48%	28%	17%	12%	9%	8%	6%	5%	5%

Tabel 13: Statistische fit (AIC/BIC) OS - teclistamab

Distribution	AIC	BIC	Som	Gecombineerd met BKA (LocoMMotion)
<b>Weibull (scenario)</b>	1318,8	1325,0	2643,8	5026,4
<b>Exponentieel</b>	1318,6	1321,7	2640,3	5026,4
<b>Lognormaal (scenario)</b>	1314,5	1320,7	2635,2	4999,6
<b>Log-logistisch</b>	1317,0	1323,3	2640,3	5001,0
<b>Gompertz</b>	1317,4	1323,6	2641,0	5033,9
<b>Gamma (basecase)</b>	1319,2	1325,4	2644,6	5021,4
<b>Gegeneraliseerde gamma</b>	1316,4	1325,7	2642,1	5006,9

### Standaardzorg (BKA)

In Figuur 13 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 14 de hazard plot. In

Tabel 15 worden de overlevingspercentages van alle extrapolaties per 5 jaar weergegeven. In Tabel 16 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit.

De registratiehouder geeft aan dat er geen literatuur beschikbaar is die de klinische plausibiliteit van de OS percentages op lange termijn zouden kunnen informeren in deze specifieke patiëntenpopulatie. In Tabel 14 heeft de registratiehouder andere studies met beperkte follow-up duur weergegeven bij TCE RRMM patiënten. De mediane OS van LocoMMotion, die is gebruikt voor de extrapolaties, met 13,8 maanden relatief in lijn ligt met de andere studies.

Tabel 14 Overzicht van PFS en OS in TCE RRMM in real-world cohort studie en daratumumab studies

Studie	Aantal observaties	Mediane follow-up, maanden	Mediane PFS, maanden (95% BI)	Mediane OS, maanden (95% BI)
MaMMoth	275	10,6	3,4 (2,8; 4,0)	9,3 (8,1; 10,6)
Flatiron	251	18,2	4,8 (3,7; 6,1)	11,0 (8,7; 13,6)
O.I.S. registry	258	10,9	Niet beschikbaar	8,8 (6,6; 11,4)
Daratumumab studies†	329	30,9	5,8 (4,5; 7,1)	15,7 (13,2; 18,9)

† follow-up van klinische daratumumab studies.

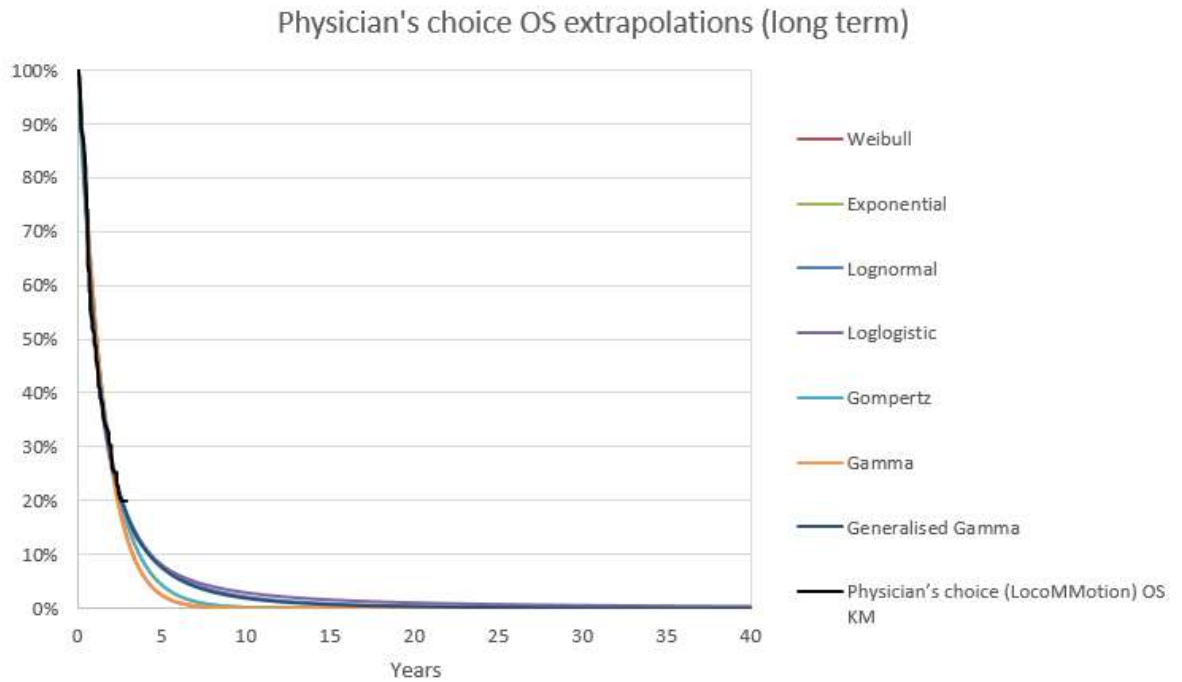
Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval; O.I.S., Oncology Information Service; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RRMM, recidiverende en refractaire multipel myeloom.

Bron: Gandhi et al. (2019), Haefliger et al. (2021), Weisel et al. (2021), Elsadat et al. (2021).<sup>[28-30]</sup>

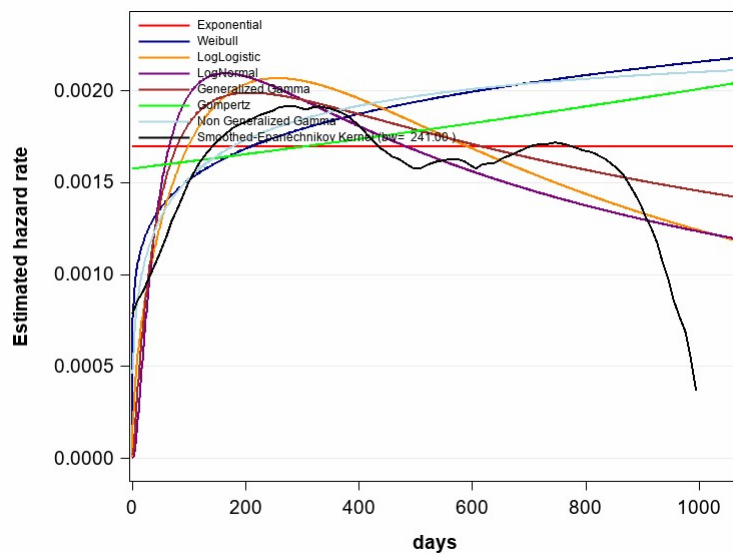
De registratiehouder geeft aan dat de log-logistische extrapolatie een onrealistische OS curve is; aangezien deze hoger lag dan de gekozen MajesTEC-1 curve (gamma). Vervolgens heeft de registratiehouder van de overige distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden. De lognormale distributie laat de beste statistische fit zien voor BKA. Van de klinisch plausibele en visuele fit van teclistamab-arm (Weibull en gamma), heeft de gamma de beste gecombineerde statistische fit en wordt daarom gekozen als uitgangspunt voor de basecase. De Weibull en lognormale extrapolaties worden in een scenario gepresenteerd, waarin in beide scenario's de teclistamab-arm uitgaat van dezelfde distributie als voor BKA. Het Zorginstituut heeft de voorkeur om de teclistamab arm niet tegelijk te veranderen in de basecase, wegens gebrek aan rationale om uit te gaan van gelijke modellen. In scenarioanalyses dient daarom de basecase distributie van BKA aangehouden worden en de distributies van OS teclistamab hierop te variëren (en vice versa). Op deze manier kan de impact van de gekozen distributies beter inzichtelijk worden gemaakt. Zoals eerder aangegeven is het Zorginstituut het niet eens met de redenatie van de registratiehouder om alleen op basis van de gekozen distributie voor de teclistamab arm, deze keuze ook toe te passen in de BKA arm. Daarnaast moet in de keuze op de individuele AIC/BIC waarden worden gebaseerd in plaats van de gecombineerde waarden. Zoals aangegeven laat de gamma (gekozen voor de OS teclistamab) niet de beste fit zien op basis van de individuele AIC/BIC waarden. De onderbouwing en de gebruikte distributie in de basecase analyse voor de extrapolatie van de OS in de BKA arm moet daarom worden aangepast door de registratiehouder.

Ondanks het verzoek van het Zorginstituut om alle distributies toe te voegen als scenarioanalyses, heeft de registratiehouder hier geen gehoor aan gegeven. Het is voor het Zorginstituut ook onduidelijk waarom de exponentiele, Gompertz en generalized gamma geen geschikte extrapolaties zijn voor de BKA arm. Hier heeft de registratiehouder geen uitleg over gegeven. Gezien deze distributies allen op basis van een visuele fit en klinisch plausibiliteit

toepasbaar zijn moet de registratiehouder deze (exponentiele, Gompertz en generaliseerde gamma) distributies toevoegen aan de scenarioanalyses in het dossier.



Figuur 13: OS KM lange-termijn extrapolaties - BKA



Figuur 14: OS hazard plot - BKA



Tabel 15 Overlevingspercentages BKA extrapolaties op lange termijn

Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	49%	30%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull (scenario)	55%	27%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	53%	29%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal (scenario)	51%	28%	8%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Log-logistisch	51%	27%	8%	3%	2%	1%	1%	1%	0%	0%
Gompertz	53%	29%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gamma (basecase)	55%	27%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma	51%	28%	8%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%

Afkortingen: KM, Kaplan–Meier.

Tabel 16: Statistische fit (AIC/BIC) OS BKA (na ATT weging)

Distribution	AIC	BIC	Som	Gecombineerd met MajesTEC-1
<b>Weibull (scenario)</b>	2509,7	2516,7	5002,2	5026,4
<b>Exponentieel</b>	2511,4	2515,0	5004,2	5026,4
<b>Lognormaal (scenario)</b>	2496,3	2503,3	4990,2	4999,6
<b>Log-logistisch</b>	2497,0	2504,0	4990,4	5001,0
<b>Gompertz</b>	2513,4	2520,5	5010,6	5033,9
<b>Gamma (basecase)</b>	2507,2	2514,2	4998,5	5021,4
<b>Gengamma</b>	2498,2	2508,7	4995,3	5006,9

#### Tijd tot discontinuatie behandeling (TTTD)

##### Teclistamab

In Figuur 15 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de TTTD van teclistamab. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 16 de hazard plot. In Tabel 17 worden de percentages van patiënten in behandeling per 5 jaar behorend bij de extrapolaties getoond. In Tabel 18 wordt de statistische fit voor de TTTD weergegeven. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit. De registratiehouder heeft niet onderbouwd of de proportional hazard standhoudt voor TTTD. Dit moet worden toegevoegd aan het dossier.

De registratiehouder geeft aan dat de Gompertz, gegeneraliseerde gamma, log-logistisch en lognormale distributies worden uitgesloten omdat dit leidt tot een hogere TTTD inschatting dan de PFS, wat klinisch als niet realistisch wordt beschouwd. Dit is alleen mogelijk wanneer een behandeling wordt voortgezet na progressie. De HOVON heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat doorbehandelen na progressie in de klinische praktijk niet voorkomt.

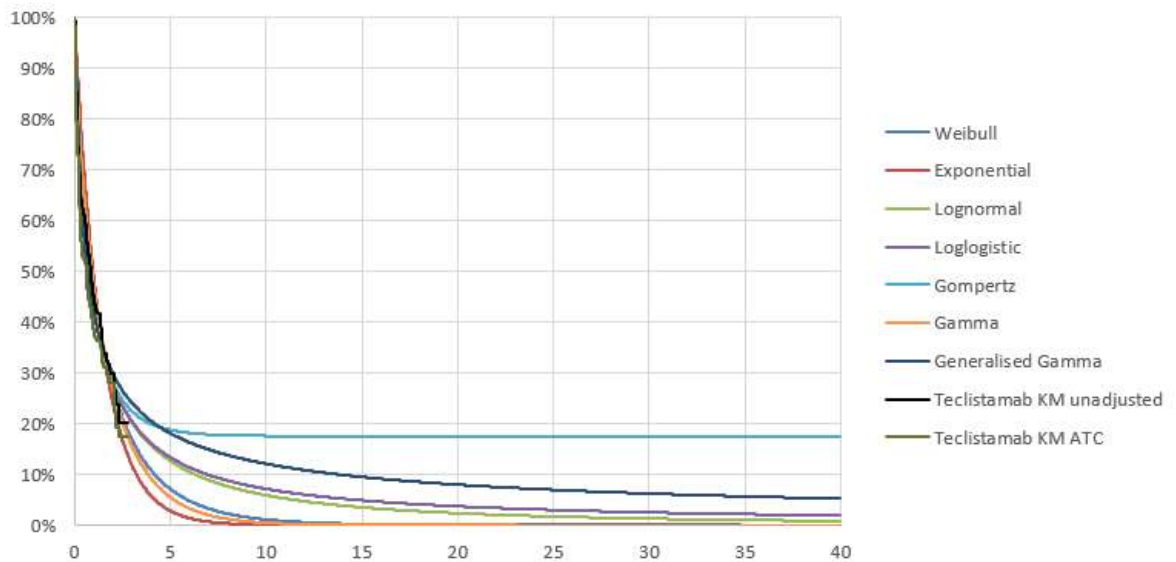
Vervolgens heeft de registratiehouder van de distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden. De lognormale distributie laat de beste statistische fit zien met de laagste waarden zien. Van de klinisch plausibele curves (Weibull, exponentieel en gamma) heeft de Weibull zowel individueel als voor de gecombineerde fit de laagste waarden, en wordt daarom

gekozen als uitgangspunt voor de basecase. Zoals eerder benoemd moet de keuze op de individuele AIC/BIC waarden worden gebaseerd in plaats van de gecombineerde waarden.

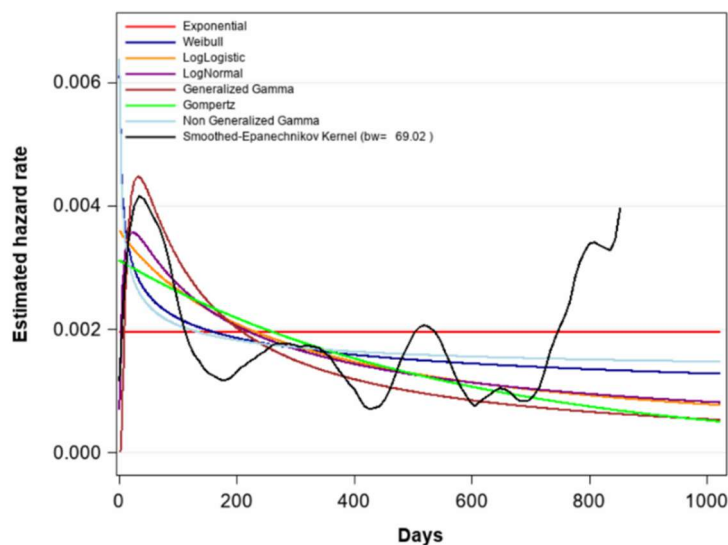
De gamma wordt in een scenario gepresenteerd, waarbij ook voor de BKA arm de gamma wordt aangehouden. Het Zorginstituut heeft de voorkeur om de BKA arm niet tegelijk te veranderen, wegens gebrek aan rationale om dezelfde distributies te kiezen. De registratiehouder heeft daarnaast een scenario toegevoegd waarbij de lognormale extrapolatie curve geselecteerd werd voor OS/PFS, waarbij de lognormale TTTD het beste paste gezien de AIC/BIC waardes. Het Zorginstituut kan deze redenatie niet volgen, daarnaast is de uitkomst hiervan niet gerapporteerd in het dossier. Het Zorginstituut wil een uitleg van deze onderbouwing terugzien in het dossier. Daarnaast moeten de resultaten van de scenarioanalyse tevens worden toegevoegd.

Het Zorginstituut mist uitleg over de exponentiele distributie, waarom deze niet mee is genomen in een scenarioanalyse. Het Zorginstituut wil een scenario toegevoegd zien worden aan het dossier waarin de TTTD wordt gebaseerd op de exponentiele distributie.

Teclistamab TTTD extrapolations (long term)



Figuur 15: TTTD KM lange-termijn extrapolaties - teclistamab



Figuur 16: TTTD hazard plot – teclistamab

Tabel 17 Percentages TTTD teclistamab per extrapolaties op lange termijn

Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	45%	30%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull (basecase)	47%	27%	7%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	49%	24%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal	44%	28%	13%	6%	4%	2%	2%	1%	1%	1%
Log-logistisch	43%	28%	13%	7%	5%	4%	3%	3%	2%	2%
Gompertz	43%	28%	19%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%
Gamma (scenario)	48%	27%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma	42%	30%	18%	12%	9%	8%	7%	6%	6%	5%

Afkortingen: KM, Kaplan–Meier; TTTD, time to treatment discontinuation.

Tabel 18: Statistische fit (AIC/BIC) TTTD teclistamab

Distribution	AIC	BIC	Som	Gecombineerd met BKA (LocoMMotion)
<b>Weibull (basecase)</b>	1700,00	1706,20	3406,2	8494,6
<b>Exponentieel</b>	1710,10	1713,20	3423,3	8504,9
<b>Lognormaal</b>	1686,90	1693,20	3380,1	8384,4
<b>Log-logistisch</b>	1694,10	1700,30	3394,4	8410,6
<b>Gompertz</b>	1697,20	1703,50	3400,7	8475,7
<b>Gamma (scenario)</b>	1702,70	1708,90	3411,6	8499,1
<b>Gegeneraliseerde gamma</b>	1684,70	1694,00	3378,7	8384,3

### Standaardzorg (BKA)

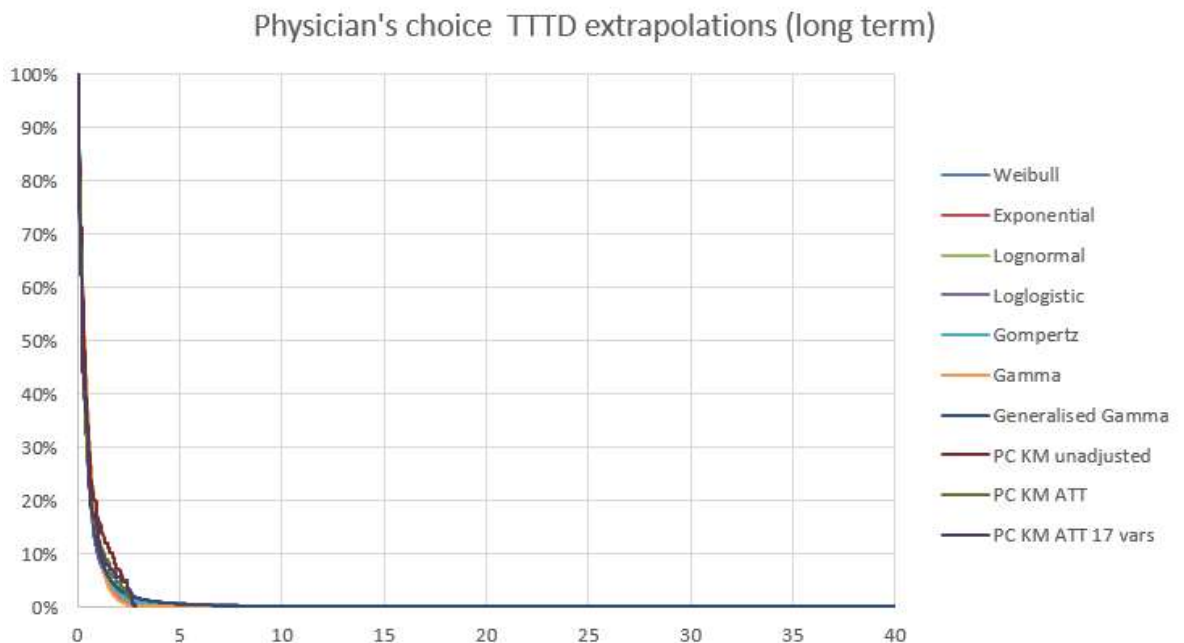
In Figuur 17 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de TTTD van BKA. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 18 de hazard plot. In Tabel 19 worden de percentages van patiënten in behandeling per 5 jaar behorend bij alle extrapolaties getoond. In Tabel 20 wordt de statistische fit voor de TTTD weergegeven. Zoals hierboven al aangegeven heeft de registratiehouder niet onderbouwd of de proportional hazard standhoudt voor TTTD. Dit moet worden toegevoegd aan het dossier. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit. De registratiehouder geeft aan dat gegeneraliseerde gamma en loglogistische extrapolaties een hogere TTTD inschatting dan de PFS van LocoMMotion laten zien, wat klinisch als niet realistisch wordt beschouwd. Dit is alleen mogelijk wanneer een behandeling wordt voortgezet na progressie, maar de HOVON heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat dit in de klinische praktijk niet gebeurt.

Vervolgens heeft de registratiehouder van de distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden. De lognormale distributie laat de beste statistische fit zien met de laagste waarde voor de LocoMMotion. Van de distributies die ook klinisch plausibel werden geacht voor de teclistamab-arm (Weibull en gamma), is de Weibull de distributie met de laagste gecombineerde statistische waarde. Om deze reden wordt de Weibull distributie gekozen als uitgangspunt voor de basecase voor zowel teclistamab als BKA. Zoals eerder aangegeven is het Zorginstituut het niet eens met de redenering van de registratiehouder om alleen op basis van de gekozen distributie voor de teclistamab arm, deze keuze ook toe te passen in de BKA arm. Zo

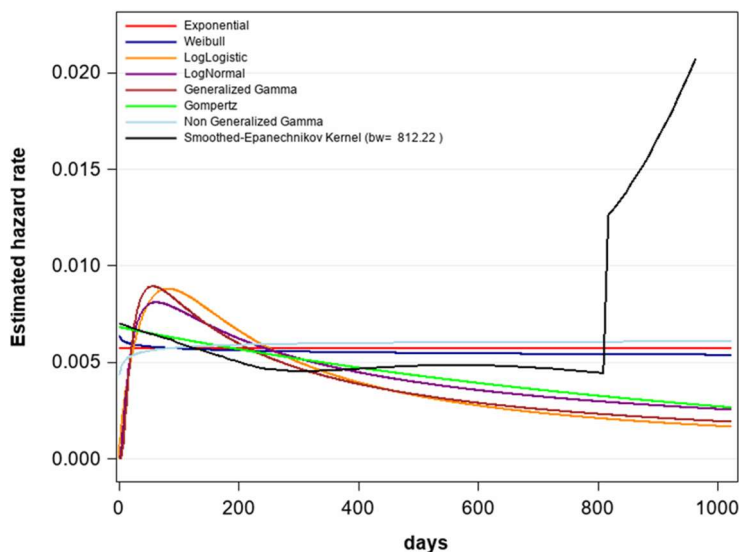
laat de Weibull (gekozen voor de TTTD teclistamab) de slechtste fit zien op basis van de individuele AIC/BIC waarden. Daarnaast moet in de keuze op de individuele AIC/BIC waarden worden gebaseerd in plaats van de gecombineerde waarden. De onderbouwing en de gebruikte distributie in de basecase analyse voor de extrapolatie van de TTTD in de BKA arm moet daarom worden aangepast door de registratiehouder.

De gamma wordt in een scenario gepresenteerd, waarbij voor teclistamab ook de gamma distributie wordt aangehouden. Het Zorginstituut heeft de voorkeur om de teclistamab arm niet tegelijk te veranderen, wegens gebrek aan rationale om dezelfde distributies te kiezen. De registratiehouder heeft daarnaast een scenario toegevoegd waarbij de lognormale extrapolatie curve geselecteerd werd voor OS/PFS, waarbij de lognormale TTTD de beste keuze is gezien de AIC/BIC waardes. Het Zorginstituut kan deze redenatie niet volgen, daarnaast is de uitkomst hiervan niet gerapporteerd in het dossier. Het Zorginstituut wil een uitleg van deze onderbouwing terugzien in het dossier. Daarnaast moeten de resultaten van de scenarioanalyse tevens worden toegevoegd.

Het Zorginstituut mist uitleg over de Gompertz en exponentiele distributies. Het Zorginstituut is van mening dat het excluseren van deze functies voor de BKA niet correct is alleen omdat de MajesTEC-1 volgens de registratiehouder hiervoor geen klinisch plausibele curve produceert. Met name omdat het uitgangspunt van de analyse moet zijn dat er wordt uitgegaan van individuele modellen op basis van de proportional hazard assumptie. Deze scenarioanalyses moeten door de registratiehouder worden toegevoegd aan het dossier.



Figuur 17: TTTD KM lange-termijn extrapolaties – BKA



Figuur 18: TTTD hazard plot – BKA

Tabel 19 Percentages TTD BKA per extrapolaties op lange termijn

Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	14%	14%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull (basecase)	13%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	13%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal	11%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Log-logistisch	10%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gompertz	12%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gamma (scenario)	12%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma	11%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Afkortingen: KM, Kaplan–Meier; TTTD, *time to treatment discontinuation*.

Tabel 20: Statistische fit (AIC/BIC) TTTD BKA (na ATT weging)

Distribution	AIC	BIC	Som	Gecombineerd met MajesTEC-1
<b>Weibull (basecase)</b>	2540,9	2547,5	5088,4	8494,6
<b>Exponentieel</b>	2539,1	2542,5	5081,6	8504,9
<b>Lognormaal</b>	2498,8	2505,5	5004,3	8384,4
<b>Log-logistisch</b>	2504,8	2511,4	5016,2	8410,6
<b>Gompertz</b>	2534,0	2541,0	5075,0	8475,7
<b>Gamma (scenario)</b>	2540,4	2547,1	5087,5	8499,1
<b>Gegeneraliseerde gamma</b>	2497,8	2507,8	5005,6	8384,3

### TTTD+switch

#### **Teclistamab**

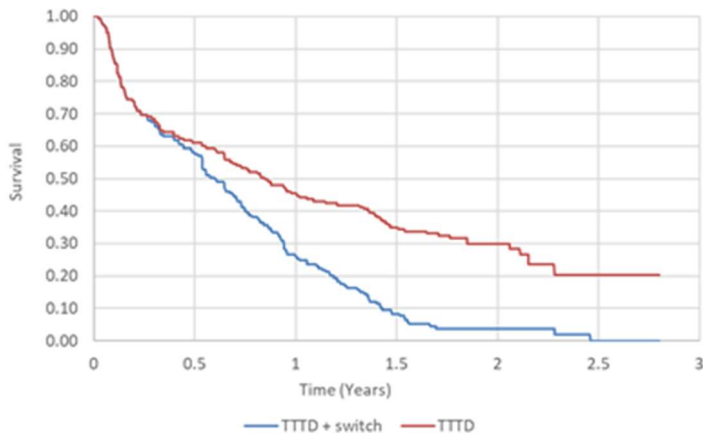
TTTD+switch is een eindpunt dat is gecreëerd door de registratiehouder, waarin de tijd tot het overgaan van de wekelijkse (QW) naar tweewekelijkse (Q2W) dosis van teclistamab wordt ingeschat. Deze switch beïnvloedt alleen de kosten omdat de effectiviteitsdata is gebaseerd op de MajesTEC-1 studie, waarin 63 patiënten naar de Q2W dosering overgingen. Hiervan switchte 54 patiënten op basis van de protocol gedefinieerde criteria (>CR); de overige 9 patiënten switchte vanwege bijwerkingen of overige redenen (tijdens PR of VGPR).<sup>[26]</sup>

Het verschil tussen TTTD en TTTD+switch is dat bij het TTTD+switch-eindpunt ook een dosering-switch naar een Q2W dosis als een gebeurtenis wordt beschouwd. In Figuur 19 worden de KM plots van zowel TTTD als de TTTD+switch getoond. Het gebied onder de TTTD+switch-curve reflecteert het percentage patiënten behandeld met teclistamab QW, en het gebied tussen de TTTD- en TTTD+switch-curves is het percentage patiënten dat wordt behandeld met teclistamab Q2W. Vervolgens werden parametrische modellen gefit op de TTTD+switch KM-data. Op basis van het verschil tussen de TTTD- en de TTTD+switch curves (over de gehele model tijdshorizon) wordt in elke cyclus het aandeel Q2W patiënten bepaald van het totale aantal patiënten wat nog behandeld wordt met teclistamab.

De registratiehouder heeft in een scenario een alternatieve methode getoetst. Bij deze versimpelde methode wordt de mediane tijd tot switch van QW naar Q2W gebruikt (344 dagen), op welk moment alle patiënten in de MajesTEC-1 (n=63) die zijn overgegaan naar de Q2W dosering switchen.<sup>[26]</sup> Het Zorginstituut merkt op dat het lijkt of de mediane tijd van QW naar Q2W van 344 dagen langer is dan de mediane behandelduur met teclistamab. Het is voor het Zorginstituut cruciaal dat er meer informatie wordt gegeven over dit punt: welke data ligt precies ten grondslag aan de TTTD+switch, hoe is dit toegepast en hoe daarmee de behandelduur en switch zijn bepaald. De registratiehouder heeft het clinical study report (CSR) van de MajesTEC-1 aangeleverd, maar verder geen uitleg over de switch gegeven en zo blijft er veel onduidelijk.<sup>[26]</sup> Het Zorginstituut is van mening dat er onvoldoende uitleg is gegeven hoe de switch precies is toegepast en meegenomen is in het model en dossier. Het model is daarin niet transparant. Deze punten moeten verduidelijkt worden, daarnaast moet er antwoord worden gegeven op bovenstaande vragen.

Op dit moment is het getoonde figuur niet intuïtief en heeft veel meer uitleg nodig, het is op dit moment niet transparant en het lijkt of ook patiënten die met de behandeling stoppen zijn meegenomen. Daarom wil het Zorginstituut een KM-curve zien met enkel de patiënten die overgaan naar een lagere doseerfrequentie. Daarnaast valt het erg op dat variatie van het percentage patiënten met een switch een substantiële impact heeft op de uitkomst van de analyse. Het Zorginstituut begrijpt niet hoe dit kan, aangezien de mediane tijd tot switch langer is dan de mediane behandelduur. Het Zorginstituut wil een uitleg terugzien in het dossier hoe het kan dat de mediane tijd tot switch langer is dan de mediane behandelduur. Daarnaast ziet het Zorginstituut graag terug in het dossier dat er met verschillende % switch en diverse tijdstippen van switch wordt gevarieerd om de impact inzichtelijk te maken. Deze punten zijn voor het Zorginstituut cruciaal.

De HOVON verwacht dat in de klinische praktijk patiënten ook al bij een zeer goede respons (>VGPR; *very good partial respons*) al eerder dan 6 maanden naar een langer doseringsinterval geswitcht zullen worden, aangezien de chronische bovenste luchtweginfecties verminderen bij een langer doseringsinterval en het daarnaast patiëntvriendelijker is. De HOVON verwacht dat ongeveer 60% van de patiënten na 6 maanden wordt overgegaan naar Q2W, en bij de helft van deze patiënten overgegaan wordt op een maandelijkse toediening. Dit percentage ligt hoger dan het percentage tussen de TTTD en de TTTD-switch curves in Figuur 19. De registratiehouder is daarom niet ingegaan op het verzoek om een scenarioanalyse te laten zien waarin de switch niet wordt meegenomen, aangezien dit niet de klinische praktijk zou reflecteren en daarmee niet informatief zou zijn. Het Zorginstituut wil graag inzichtelijk hebben wat het effect is van het niet meenemen van de switch gezien de onduidelijkheden benoemd in de paragraaf hiervoor. .



Figuur 19: Berekening van percentage patiënten behandeld met teclistamab QW (AUC TTTD+switch curve) en Q2W (verschil TTTD- en TTTD+switch-curves)

In Figuur 20 worden de resultaten van de extrapolatie over een 40 jarige tijdshorizon weergegeven voor de TTTD+switch van teclistamab. Daarnaast presenteert de registratiehouder in Figuur 21 de hazard plot. In Tabel 21 worden de percentages patiënten getoond die nog niet geswitcht of gestopt zijn met teclistamab. In Tabel 22 wordt de statistische fit voor de TTTD+switch weergegeven.

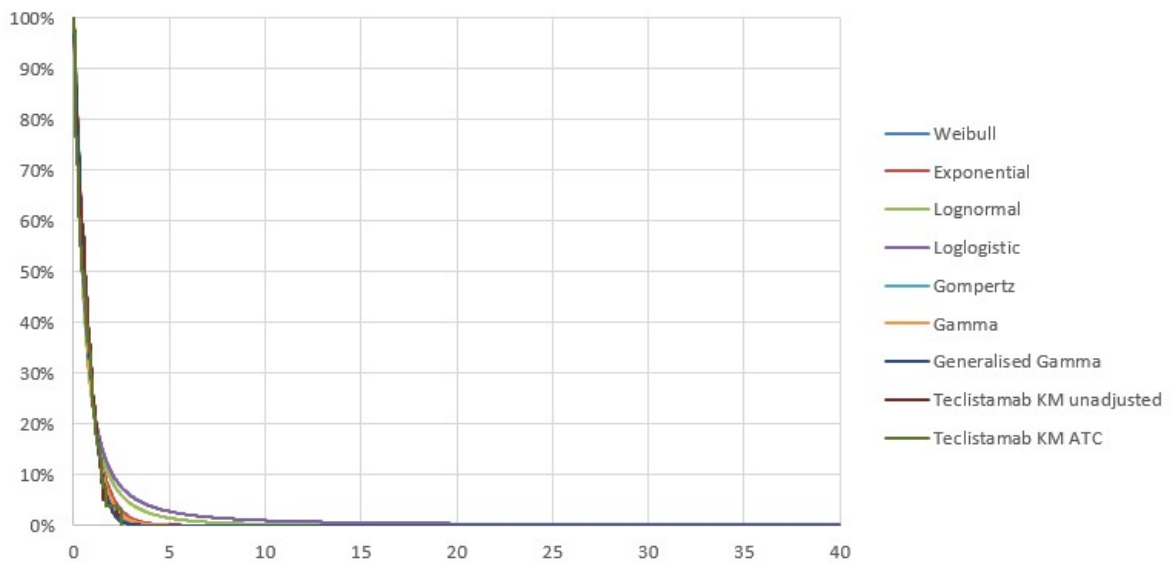
Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarden, de visuele fit en de klinische plausibiliteit. De registratiehouder geeft aan dat de exponentiele, Gompertz, generaliseerde gamma, gamma, lognormale en log-logistische distributies een hogere TTTD+switch inschatting laten zien dan de TTTD van MajesTEC-1. Dit is niet klinisch plausibel gezien dat zou betekenen dat er in de TTTD+switch curve minder patiënten stoppen. Om de percentages te bepalen voor de QW en Q2W dosering wordt gekeken naar het verschil tussen de TTTD en de TTTD+switch curves (zie Figuur 19).

Vervolgens heeft de registratiehouder van de overige distributies de statistische fit bekeken op basis van de AIC/BIC waarden, waarbij enkel de Weibull klinisch plausibel werd geacht. Deze distributie wordt daarom toegepast in de basecase. In een scenario waarbij de lognormale voor OS/PFS geselecteerd werd, toonde de gamma voor de TTTD+switch de laagste AIC/BIC waarde. Het Zorginstituut kan deze redenatie niet volgen, daarnaast is de uitkomst hiervan niet gerapporteerd in het dossier. In de resultaten wordt wel een scenario beschreven waarvoor de TTTD in beide armen de lognormaal werd gekozen; met de gamma distributie voor de TTTD + switch. De registratiehouder heeft dit scenario niet verder onderbouwd.

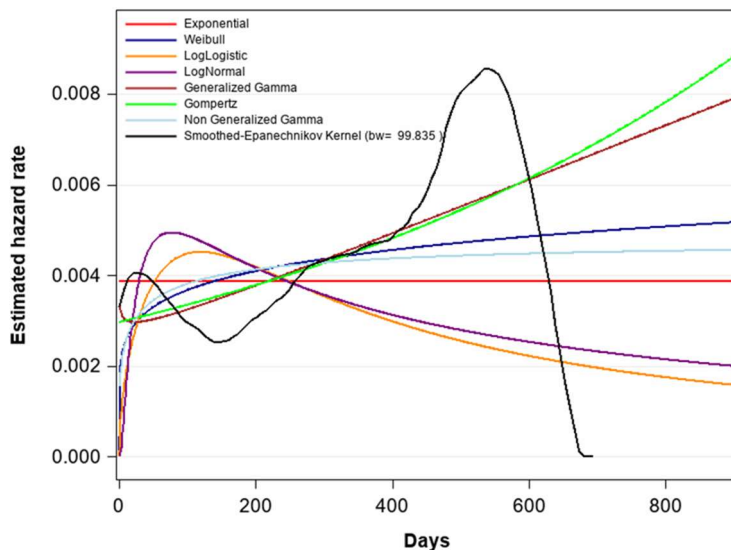
Zo laat bijvoorbeeld de exponentiele distributie, na de basecase, de laagste AIC/BIC waarden zien. Tevens wil het Zorginstituut deze distributies terugzien in een scenarioanalyse. De registratiehouder heeft geen scenarioanalyses laten zien omdat geen van de overige distributies klinisch plausibel werden bevonden.

Uit het model blijkt dat binnen een half jaar ruim 8% van de patiënten geswitcht is. Dit is niet in overeenstemming met de SmPC van teclistamab, waarin wordt aangegeven dat patiënten die een complete respons of beter voor minstens 6 maanden pas mogen switchen naar tweewekelijks. <sup>[1]</sup> De registratiehouder geeft aan dat tijdens de MajesTEC-1 het was toegestaan om eerder dan 6 maanden te switchen naar Q2W doseringen bij een andere reden dan CR of beter (bijwerkingen/anders). Daarnaast heeft de HOVON bevestigd dat het in de klinische praktijk plausibel is dat patiënten eerder naar een tweewekelijkse dosering zullen switchen. De registratiehouder heeft het verzoek om patiënten pas vanaf 6 maanden te laten switchen niet meegenomen. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om dit alsnog mee te nemen in een scenarioanalyse

Teclistamab TTTD + switch extrapolations (long term)



Figuur 20: TTTD+switch KM lange-termijn extrapolaties - teclistamab



Figuur 21: TTTD+switch hazard plot – teclistamab

Tabel 21 Percentage patiënten per 5 jaar die nog niet zijn geswitcht of gestopt met teclistamab per extrapolatie

Extrapolatie	Jaar									
	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40
KM data	26%	4%	-	-	-	-	-	-	-	-
Weibull	47%	27%	7%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Exponentieel	49%	24%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lognormaal	44%	28%	13%	6%	4%	2%	2%	1%	1%	1%



Loglogistisch	43%	28%	13%	7%	5%	4%	3%	3%	2%	2%
Gompertz	43%	28%	19%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%
Gamma	48%	27%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gegeneraliseerde gamma	42%	30%	18%	12%	9%	8%	7%	6%	6%	5%

Afkortingen: KM, Kaplan–Meier; TTTD, *time to treatment discontinuation*.

Tabel 22: Statistische fit (AIC/BIC) TTTD+switch teclistamab

Distribution	AIC	BIC	Som
<b>Weibull (basecase)</b>	2096,7	2102,9	4199,6
<b>Exponentieel</b>	2099,4	2102,5	4201,9
<b>Lognormaal</b>	2112,8	2119,0	4231,8
<b>Log-logistisch</b>	2120,9	2127,1	4248,0
<b>Gompertz</b>	2094,4	2100,6	4195,0
<b>Gamma(scenario)</b>	2097,5	2103,7	4201,2
<b>Gegeneraliseerde gamma</b>	2097,4	2106,7	4204,1

### Discussie extrapolaties

#### Algemeen

- Het Zorginstituut is het niet eens met de aanname dat de PH assumptie standhoudt bij zowel PFS als OS. Daarentegen is het plotten van dezelfde modellen per behandelarm niet de definitie van een gecombineerde fit, maar een individuele fitting waarbij dezelfde distributies worden gekozen. Aangezien het laatste (individuele fitting) wel de voorkeur betreft van het Zorginstituut bij het schenden van de PH assumptie, kan het Zorginstituut zich vinden in de uitgevoerde methode wat betreft modelering van de registratiehouder maar niet in de redatie van de registratiehouder.
- De keuze voor de distributie op basis van statistische fit moet worden aangepast, dit moet zijn gebaseerd op de individuele AIC/BIC waarden per behandelarm (voor PFS, OS, TTTD). Met de redatie dat op basis van de gekozen distributie in de teclistamab arm dit ook geldt voor de BKA arm, is het Zorginstituut het oneens. De onderbouwing en gebruikte distributie in het dossier moet daarom worden aangepast.
- Het Zorginstituut ontvangt graag meer informatie over de hazard plots (bijv. figuur 12). Met name omdat de curve smoothed is, echter is dit niet te zien. De registratiehouder moet meer toelichting aanleveren over deze figuren.

#### PFS

- Teclistamab: Op basis van visuele fit en klinische plausibiliteit laat de exponentiele distributie zien dat dit ook mogelijk kan zijn. Zo is dit de enige distributie waarbij na 10 jaar 0% patiënten progressievrij zijn zoals is voorspeld door de HOVON MWG. Het Zorginstituut wil een scenarioanalyse toegevoegd zien worden aan het dossier op basis van de exponentiele distributie.
- BKA: Het Zorginstituut mist uitleg over de loglogistische distributie voor de BKA-arm, waarom deze niet is meegenomen in een scenarioanalyse. Dit is niet door de registratiehouder aangeleverd. Echter heeft deze loglogistische distributie een betere statistische fit. Om deze reden moet de loglogistische distributie ook worden toegevoegd aan het dossier op basis van een scenarioanalyse.

#### OS

- Teclistamab: De OS data van MajesTEC-1 is nog niet matuur wat onzekerheid met zich meebrengt, om deze reden had het Zorginstituut alle distributies willen terugzien in een scenarioanalyse. Dit heeft de registratiehouder niet opgevolgd. Dit moet door de registratiehouder worden toegevoegd aan het dossier.

- BKA: Het is voor het Zorginstituut ook onduidelijk waarom de exponentiele, Gompertz en generalized gamma geen geschikte extrapolaties zouden zijn voor de BKA arm. Hier heeft de registratiehouder geen uitleg over gegeven. Ook bij de BKA arm is geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om alle distributies toe te voegen als scenarioanalyses. Dit moet door de registratiehouder worden toegevoegd aan het dossier.

#### *TTTD*

- Teclistamab: Het Zorginstituut mist uitleg over de exponentiele distributie, waarom deze niet is meegenomen in de scenarioanalyses. Dit is niet toegevoegd aan het dossier. Deze scenarioanalyse moet worden toegevoegd aan het dossier.
- BKA: Het Zorginstituut mist uitleg over de Gompertz en exponentiele distributies. Het Zorginstituut is van mening dat het excluseren van deze functies voor de BKA alleen omdat de MajesTEC-1 hier volgens de registratiehouder geen klinisch plausibele curve produceert niet correct is. Met name omdat er wordt uitgegaan van individuele modellen volgens het economische model. Deze scenarioanalyses moeten door de registratiehouder worden toegevoegd aan het dossier.

#### *TTTD+switch*

- Het Zorginstituut merkt op dat het lijkt dat de mediane tijd van QW naar Q2W van 344 dagen langer is dan de mediane behandelduur. Het is voor het Zorginstituut cruciaal dat er meer informatie wordt gegeven over dit punt: welke data ligt precies ten grondslag aan de TTTD+switch, hoe is dit toegepast en hoe daarmee de behandelduur en switch precies zijn bepaald. De registratiehouder heeft het clinical study report (CSR) van de MajesTEC-1 aangeleverd, maar verder geen uitleg over de switch gegeven en er blijft daarom nog veel onduidelijk. Ook de gevraagde scenarioanalyse waarin de switch niet wordt meegenomen en dat alle patiënten op een QW behandeling blijven is niet aangeleverd, vanwege het niet aansluiten bij de klinische praktijk zoals de HOVON heeft aangegeven.
- Het Zorginstituut is van mening dat er onvoldoende uitleg is gegeven hoe de TTTD+switch precies is toegepast en meegenomen is in het model. Het model is daarin niet transparant. Op dit moment is het getoonde figuur niet intuïtief en heeft veel meer uitleg nodig, het is op dit moment niet transparant en het lijkt of ook patiënten die met de behandeling stoppen zijn meegenomen. Daarom wil het Zorginstituut een KM-curve zien met enkel de patiënten die overgaan naar een lagere doseerfrequentie. Daarbij heeft de registratiehouder onvoldoende verklaard waarom in het model al eerder dan de aangegeven 6 maanden genoemd in de SmPC patiënten over kunnen stappen op een lagere doseerfrequentie. De registratiehouder heeft het verzoek om patiënten pas vanaf 6 maanden te laten switchen niet meegenomen. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om dit alsnog mee te nemen in een scenarioanalyse. Daarnaast valt het erg op dat variatie van het percentage patiënten met een switch een substantiële impact heeft op de uitkomst van de analyse. Het Zorginstituut begrijpt niet hoe dit kan, aangezien de mediane tijd tot switch langer is dan de mediane behandelduur. Zoals eerder aangegeven is het cruciaal dat dit punt transparant in het model is en is er meer uitleg nodig omdat het een substantieel effect heeft op de uitkomst van de analyse.

#### Conclusie

De registratiehouder heeft conservatieve distributies gekozen voor de overlevingscurves, waarbij voor beide armen dezelfde verdeling is aangehouden. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit in alle gevallen de juiste keuze is geweest, aangezien bij PFS de Weibull in de BKA arm de laagste statistische fit heeft met de hoogste AIC/BIC waarden. Ook had het Zorginstituut gevraagd om meerdere scenario's van de extrapolatie van de OS curve, vanwege de immature data en een scenario waarbij de TTTD+switch niet werd meegenomen. Dit is beide niet aangeleverd door de registratiehouder, waardoor het effect van de keuze van distributie voor de extrapolatie van OS en de switch op de uitkomsten niet inzichtelijk is gemaakt.

Het Zorginstituut concludeert dat er nog grote kritiekpunten openstaan wat betreft de extrapolaties. Zo moet de keuze van de distributie op basis van statistische fit worden aangepast, dit moet zijn gebaseerd op de individuele AIC/BIC waarden per behandelarm (voor PFS, OS, TTTD). De onderbouwing en gebruikte distributie in het dossier moet daarom worden

aangepast. Daarnaast missen er veel gevraagde scenarioanalyses die moeten worden toegevoegd. Tot slot is het meenemen van de TTTD+switch niet transparant, zowel in het model als in de gegeven onderbouwing in het dossier.

### 2.3.2 Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de MajesTEC-1 studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst.

De EQ-5D-5L data zijn verzameld op verschillende tijdstippen, namelijk: op baseline, dag 1 van elke even behandelcyclus (dag 1 van cyclus 2, 4, 6 etc.) én elke 16 weken na vaststelling van progressie of einde van behandeling (gekozen voor het event wat als eerst voorkomt). De vragenlijst werd steeds afgenomen voorafgaand aan een behandeling, test of consultatie. Op deze manier is geprobeerd te voorkomen dat deze zaken invloed hebben gehad op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Voor de analyse is een mixed-effects model met herhaalde metingen gebruikt. Utiliteitswaarden vastgelegd op een tijdstip waarop patiënten AE's hadden waarvoor disutiliteiten in het model zijn geïmplementeerd, werden buiten de analyse gelaten om dubbeltelling van de negatieve impact van de AE's op utiliteitswaarden van patiënten te voorkomen. In Tabel 23 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt.

Tabel 23: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Gezondheidstoestand	utiliteit (multiplier)				bron
	waarde	SE	Ondergrens 95% BI	Bovengrens 95% BI	
Progressievrij	0,792	0,009	0,77	0,81	MajesTEC-1
Post-progressie	0,711	0,044	0,62	0,80	

De utiliteiten zijn erg summier beschreven in het dossier. Het Zorginstituut vraagt zich wel af hoe realistisch een utiliteit van 0,79 is voor deze patiëntenpopulatie (zwaar voorbehandeld, hoge leeftijd).

Het Zorginstituut mist op daarnaast uitleg bij het mixed-effects model, welke variabelen zijn gebruikt, een beschrijving van missende data en hoe hiermee is omgegaan. Het verschil tussen de utiliteitwaarden van de progressievrije en post-progressie gezondheidstoestand is niet groot. De registratiehouder geeft aan dat op basis van de metingen tijdens elke behandelcyclus van progressievrije patiënten, gemiddelde utiliteiten werden bepaald per meetmoment. De post-progressie utiliteiten werden bepaald door middel van metingen bij patiënten die progressie hebben vertoond, hierbij werd een mixed-effects model met herhaalde metingen toegepast. Het aantal EQ-5D-5L vragenlijsten namen af per behandelcyclus, missende data werd niet geïmputeerd. In het mixed-effects model werd aangenomen dat missende waarden in lijn waren met de niet missende waarden.

Daarnaast valt het op dat er niet is gevarieerd met de utiliteiten op basis van andere bronnen om zo het effect daarvan op de uitkomsten van de analyse inzichtelijk te maken. Graag ziet het Zorginstituut dat een dergelijk scenario wordt toegevoegd. Tevens mist het Zorginstituut een reflectie op de gevonden utiliteiten aan de hand van literatuur. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarin de impact van variatie van de progressievrije utiliteiten inzichtelijk wordt gemaakt. In deze analyse worden tijdsafhankelijke utiliteiten op basis van de MajesTEC-1 toegepast. Het valt op dat deze utiliteiten nog hoger zijn (0,89) dan de utiliteiten toegepast in de basecase analyse. Omdat het verschil in utiliteiten tussen de gezondheidstoestanden gering is op basis van de studie werd daarnaast een scenarioanalyse aangeleverd waarin een disutiliteit van 0,11 werd gebruikt voor de post-progressie

gezondheidstoestand. Dit is gebaseerd op het verschil in utiliteiten gezien in de beoordeling van isatuximab van het Scottish medicines consortium (SMC).<sup>[31]</sup> Een reflectie op de gevonden utiliteiten aan de hand van literatuur ontbreekt nog steeds in het dossier. Het Zorginstituut vraagt zich of de utiliteiten in zowel de basecase als de scenarioanalyse realistisch zijn.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens hierover komen uit de MajesTEC-1 studie. De tijdsduur van de disutiliteiten zijn gebaseerd op de MajesTEC-1 studie. De disutiliteiten van de gevonden bijwerkingen in de MajesTEC-1 studie zijn afkomstig uit diverse studies of eerdere HTA beoordelingen. In het model worden de disutiliteiten eenmalig toegepast. De registratiehouder neemt aan dat voor graad 3 of hogere events van het cytokine release syndroom (CRS), de disutiliteit gelijk is aan de PFS gezondheidstoestand. Dit resulteert in een utiliteit van 0 tijdens het ervaren van een CRS graad 3 of hoger. De incidentie van de bijwerkingen zijn voor teclistamab afkomstig uit de MajesTEC-1 studie. Voor BKA is dit bepaald aan de hand van een gewogen gemiddelde van bijwerkingen van de behandelingen die mee zijn genomen in BKA afkomstig van SmPC en klinische studies. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom de incidentie van bijwerkingen ten goede van BKA niet afkomstig zijn uit de LocoMMotion. Daarnaast is het op dit moment niet duidelijk hoe de incidentiegegevens precies zijn bepaald. Het lijkt erop dat alleen de bijwerkingen worden meegenomen van de behandelcombinaties die in Nederland beschikbaar zijn. Het Zorginstituut vindt de totstandkoming van de percentages en de uiteindelijke bron onduidelijk en dit moet worden toegelicht. De registratiehouder geeft aan dat de bijwerkingen van de BKA arm gebaseerd zijn op data uit de SmPC's van verschillende behandelcombinaties uit de LocoMMotion studie. In deze observationele studie zijn de AE's onder gerapporteerd. Om de impact van de AE's op basis van de LocoMMotion inzichtelijk te maken is er een scenarioanalyse toegevoegd. Er lijkt niet te zijn ingegaan op het verzoek om de bepaling van de incidentiegegevens te verduidelijken.

In Tabel 24 worden de incidentie gegevens, disutiliteiten en duur van de bijwerkingen gerapporteerd zoals deze in het model zijn toegepast door de registratiehouder.

Tabel 24: Overzicht van incidentie, disutiliteiten en duur van bijwerkingen

Bijwerking	teclistamab (incidentie)	BKA (incidentie)	LocoMMotion	Disutiliteit	Bron†	Duur (dagen)	Bron
Anemie	37,6%	10,3%	10,9%	-0,310	Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	8,95	MajesTEC-1
AST toename	1,2%	0,0%	0,0%	-0,065	Laagste in bereik (aanname), Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	2,00	
Asthenie en vermoeidheid	3,6%	4,4%	2,0%	-0,120	Lloyd et al (2006) <sup>[33]</sup>	16,67	
CRS, Graad 1-2	71,5%	0,0%	0,0%	-0,111	CARTITUDE-1	3,25	
CRS, Graad 3+	0,6%	0,0%	0,0%	-0,792	Gelijk aan progressievrije gezondheidstoestand utiliteit resulterend in utiliteit van 0 (aanname, Hettle et al (2017); NICE TA559) <sup>[34, 35]</sup>	3,00	
Diarree	3,6%	1,1%	0,8%	-0,103	Lloyd et al (2006) <sup>[33]</sup>	36,17	

Dyspneu	0,6%	3,1%	2,0%	-0,115	NICE TA510 <sup>[36]</sup>	1,00
Febriële neutropenie	3,6%	0,0%	1,2%	-0,390		8,00
GGT toegenomen	3,0%	0,0%	0,8%	-0,065	Laagste in bereik (aanname), Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	32,20
Hyperglycemie	4,2%	2,7%	0,4%	-0,047	Rognoni 2019 <sup>[37]</sup>	9,00
Hypertensie	6,1%	2,7%	2,4%	0,000	Geen QoL impact, onder controle door medicatie (aanname) NICE TA573 <sup>[38]</sup>	8,80
Hypokaliëmie	4,8%	0,0%	0,0%	-0,065	Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	13,63
Hyponatriëmie	4,8%	0,0%	0,4%	-0,065	Aanname, gelijk aan hypokaliëmie	17,63
Hypofosfatemie	6,7%	0,0%	0,0%	-0,150	NICE TA559 (2018)	13,73
Leukopenie	9,1%	0,0%	0,4%	-0,065	Laagste in bereik (aanname), Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	14,53
Lymfopenie	34,5%	18,5%	6,0%	-0,065		51,70
Misselijkheid	0,6%	0,4%	0,8%	-0,100	NICE TA510 <sup>[36]</sup>	13,00
Neurotoxiciteit, Grade 1-2	15,8%	0,0%	0,0%	0,000	Neurotoxiciteit en CRS-voorvallen waren vaak gelijktijdig. Geen aanvullende disutiliteit toegepast op neurotoxiciteitsbijwerkingen	36,88
Neurotoxiciteit, Grade 3+	0,6%	0,0%	0,0%	0,000		5,00
Neutropenie	65,5%	28,7%	17,3%	-0,150	Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	42,12
Pneumonie	13,3%	6,5%	2,4%	-0,190		12,77
Pyrexie	0,6%	1,0%	2,4%	-0,065	Laagste in bereik (aanname), Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	6,00
Sepsis	2,4%	0,0%	0,4%	-0,200	NICE TA510 <sup>[36]</sup>	13,00
Trombocytopenie	22,4%	8,2%	19,4%	-0,310	Bacelar et al (2014) <sup>[32]</sup>	22,92
Virusinfectie (COVID-19)	20,6%	0,8%	0,4%	-0,190	Aanname, gelijk aan pneumonie	12,77

Het Zorginstituut heeft enkele opmerkingen bij de disutiliteiten. Voor de bijwerkingen van neurotoxiciteit wordt een disutiliteit van 0 aangehouden door de registratiehouder omdat dit vaak samenvalt met een CRS, en in de disutiliteit van de CRS gevangen wordt. Echter als er wordt gekeken naar de duur van de bijwerkingen valt het op dat neurotoxische bijwerkingen langer aanhouden. Er moeten dus nog disutiliteiten worden meegenomen voor deze periode. Dit geldt ook voor de kosten van deze bijwerkingen. Dit moet worden toegevoegd aan het model en dossier. De registratiehouder ligt toe dat wordt aangenomen dat een CRS en neurotoxiciteit

altijd samenvallen en voor graad 3+ CRS een disutiliteit gelijk aan 0 wordt meegenomen, ervanuit wordt gegaan dat hier dan ook rekening wordt gehouden met de disutiliteiten en kosten van neurotoxiciteit ondanks dat deze gemiddeld langer aanhouden. De graad 1 en 2 CRS en neurotoxiciteit zijn meegenomen in het model omdat dit gerelateerd is aan teclistamab. Om de impact inzichtelijk te maken is er een scenarioanalyse toegevoegd waarin de disutiliteiten en kosten van CRS en neurotoxiciteit (graad 1,2 en 3) apart zijn meegenomen. Dit zorgt voor een kleine verandering van de ICER (+6%).

Daarnaast valt het op dat de duur van de bijwerkingen gebaseerd zijn op de MajesTEC-1 studie. Dit wordt ook toegepast op de vergelijkende BKA arm. Het Zorginstituut mist een onderbouwing of dit logisch is en ziet graag een reflectie hiervan terug in het dossier. De registratiehouder heeft hier geen onderbouwing voor aangeleverd.

Tot slot wordt bij de scenarioanalyses aangegeven dat er een scenario wordt meegenomen met leeftijd gerelateerde disutiliteiten. Het Zorginstituut mist de onderbouwing van dit scenario, wat is het precies en hoe wordt dit toegepast. Daarnaast de vraag waarom dit gevarieerd moet worden. Het scenario wordt niet besproken in het dossier en dit moet worden toegevoegd om het scenario te begrijpen. De leeftijdsgerelateerde disutiliteiten worden toegepast op de utiliteiten per gezondheidstoestand. Deze zijn specifiek voor verschillende leeftijden en corrigeert de gezondheidstoestand specifieke utiliteiten in lijn met vorderende leeftijd. Vanwege de gemiddelde leeftijd waarop patiënten in het model komen, zijn in een scenarioanalyse de leeftijdsgerelateerde disutiliteiten geïncorporeerd. Dit heeft een relatief klein effect op de analyse. Daarnaast lijkt het gezien de tijdshorizon van het model zinvol om ook de utiliteiten leeftijdsafhankelijk te maken zoals gezien bij de disutiliteiten in een scenarioanalyse. Graag ziet het Zorginstituut dat in de scenarioanalyse zowel de utiliteiten als de disutiliteiten leeftijdsafhankelijk worden toegepast. De registratiehouder geeft aan dat gezien de leeftijd van de patiënten in de MajesTEC-1 studie gebruikt in het model, het niet noodzakelijk is om ook de disutiliteiten hiernaar aan te passen. Dit is niet toegevoegd aan het dossier door de registratiehouder. Het Zorginstituut begrijpt deze redenatie niet omdat beide zaken in een scenarioanalyse zijn aangeleverd: leeftijdsgerelateerde utiliteiten (PFS gezondheidstoestand) en leeftijdsgerelateerde disutiliteiten.

#### Discussie utiliteiten

- Het Zorginstituut heeft enkele opmerkingen bij de disutiliteiten. Voor de bijwerkingen van neurotoxiciteit wordt een disutiliteit van 0 aangehouden door de registratiehouder omdat dit vaak samenvalt met een CRS, en in de disutiliteit van de CRS gevangen wordt. Echter als er wordt gekeken naar de duur van de bijwerkingen valt het op dat neurotoxische bijwerkingen langer aanhouden. Er moeten dus nog disutiliteiten worden meegenomen voor deze periode. Dit geldt ook voor de kosten van deze bijwerkingen. Dit moet worden toegevoegd aan het model en dossier. De registratiehouder licht toe dat wordt aangenomen dat een CRS en neurotoxiciteit altijd samenvallen en voor graad 3+ CRS een disutiliteit gelijk aan 0 wordt meegenomen, ervanuit wordt gegaan dat hier dan ook rekening wordt gehouden met de disutiliteiten en kosten van neurotoxiciteit ondanks dat deze gemiddeld langer aanhouden. De graad 1 en 2 CRS en neurotoxiciteit zijn meegenomen in het model omdat dit gerelateerd is aan teclistamab. Om de impact inzichtelijk te maken is er een scenarioanalyse toegevoegd waarin de disutiliteiten en kosten van CRS en neurotoxiciteit (graad 1,2 en 3) apart zijn meegenomen. Dit zorgt voor een stijging van de ICER (+6%). Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk of de lange duur van bijwerkingen nu wel goed is toegepast. Het Zorginstituut is van mening dat deze aanpak, waarbij van deze bijwerkingen de disutiliteiten en kosten apart worden meegenomen, het uitgangspunt had moeten zijn in de basecase.
- Het percentage bijwerkingen voor BKA is bepaald aan de hand van een gewogen gemiddelde van bijwerkingen van de behandelingen die mee zijn genomen in BKA afkomstig van SmPC en klinische studies. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom de incidentie van bijwerkingen niet afkomstig zijn uit de LocoMMotion. Daarnaast is het op dit moment niet duidelijk hoe de incidentiegegevens precies zijn bepaald. Het lijkt erop dat alleen de bijwerkingen worden meegenomen van de behandelcombinaties die in Nederland beschikbaar zijn. Het Zorginstituut vindt de totstandkoming van de percentages en de uiteindelijke bron onduidelijk en dit moet worden toegelicht. De registratiehouder geeft aan dat de bijwerkingen

van de BKA arm gebaseerd zijn op data uit de SmpC's van verschillende behandelcombinaties uit de LocoMMotion studie. In deze observationele studie zijn de AE's onder gerapporteerd. Om de impact van de AE's op basis van de LocoMMotion inzichtelijk te maken is er een scenarioanalyse toegevoegd. Er lijkt niet te zijn ingegaan op het verzoek om de bepaling van de incidentiegegevens te verduidelijken.

- Daarnaast valt het op dat de duur van de bijwerkingen gebaseerd zijn op de MajesTEC-1 studie. Dit wordt ook toegepast op de vergelijkende BKA arm. Het Zorginstituut mist een onderbouwing of dit logisch is en ziet graag een reflectie hiervan terug in het dossier. De registratiehouder heeft hier geen onderbouwing voor aangeleverd.
- Tot slot wordt bij de scenarioanalyses aangegeven dat er een scenario wordt toegepast met leeftijd gerelateerde disutiliteiten. Het Zorginstituut mist de onderbouwing van dit scenario, wat is het precies en hoe wordt dit toegepast. Daarnaast de vraag waarom dit gevarieerd moet worden. Het scenario wordt niet besproken in het dossier en dit moet worden toegevoegd om het scenario te begrijpen. Daarnaast lijkt het gezien de tijdshorizon van het model zinvol om ook de utiliteiten leeftijdsafhankelijk te maken zoals gezien bij de disutiliteiten in een scenarioanalyse. Graag ziet het Zorginstituut dat in de scenarioanalyse zowel de utiliteiten als de disutiliteiten leeftijdsafhankelijk worden toegepast. De registratiehouder heeft kort de scenarioanalyse toegelicht. Verder geeft de registratiehouder aan dat gezien de leeftijd van de patiënten in de MajesTEC-1 studie gebruikt in het model, het niet noodzakelijk is om ook de disutiliteiten hier naar aan te passen. Dit is niet toegevoegd aan het dossier door de registratiehouder. Het Zorginstituut begrijpt deze redenatie niet omdat beide zaken in een scenarioanalyse zijn aangeleverd: leeftijdsgerelateerde utiliteiten (PFS gezondheidstoestand) en leeftijdsgerelateerde disutiliteiten).

Conclusie utiliteiten: De grootste kritiekpunten zijn komen te vervallen. Het Zorginstituut vraagt zich wel af hoe realistisch een utiliteit van 0,79 is voor deze patiëntenpopulatie (zwaar voorbehandeld, hoge leeftijd). In de scenarioanalyse die is toegevoegd aan het dossier zijn de utiliteiten nog hoger dan gezien in de basecase (0,89). Het Zorginstituut vraagt zich of de utiliteiten in zowel de basecase als de scenarioanalyse realistisch zijn. Daarnaast zijn er nog enkele punten wat betreft de disutiliteiten die nog steeds niet helemaal duidelijk zijn. Met name de splitsing van de graad 1,2 en 3 en duur van CRS en neurotoxiciteit hebben een invloed op de uitkomst.

### 2.3.3 *Kosten*

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

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit verschillende studies gebruikt. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2023.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

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

## Medicijnkosten

### Teclistamab

Het geneesmiddel teclistamab wordt gegeven als een subcutane monotherapie. Allereerst is er een opstartdoserings nodig van 0,06 mg/kg op dag 1 en 0,3 mg/kg op dag 3. Daarna kan de onderhoudsdosis wekelijks worden toegediend van 1,5 mg/kg. Voor patiënten met een complete respons (of beter) voor minstens 6 maanden kan een dosisverlaging worden overwogen van 1,5mg/kg elke twee weken. In Tabel 25 wordt het doseringsschema van teclistamab weergegeven.<sup>[1]</sup>

Tabel 25: Doseringsschema teclistamab

Doseringsschema	Dag	Dosis†	
<b>Opstartdoserings- schema</b>	Dag 1	Opstartdosis 1 (eenmalig)	0,06 mg/kg
	Dag 3‡	Opstartdosis 2 (eenmalig)	0,3 mg/kg
	Dag 5¶	Eerste onderhoudsdosis	1,5 mg/kg
<b>Wekelijks (QW) doseringsschema</b>	Eén week na de eerste onderhoudsdosis, daarna QW††	Latere onderhoudsdoses	1,5 mg/kg QW
<b>Patiënten die een complete respons (of beter) hebben gedurende minimaal 6 maanden</b>			
<b>Tweewekelijks (Q2W) doseringsschema</b>	Overweeg de doseerfrequentie te reduceren naar 1,5 mg/kg Q2W		

† De dosis is gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en moet subcutaan worden toegediend.

‡ Opstartdosis 2 kan tussen 2 en 7 dagen na opstartdosis 1 worden gegeven. ¶ De eerste onderhoudsdosis kan tussen 2 en 7 dagen na opstartdosis 2 worden gegeven. Dit is de eerste volledige behandeldosis (1,5 mg/kg). †† Houd een minimum van vijf dagen aan tussen de wekelijkse onderhoudsdoses.

Afkortingen: QW, wekelijks; Q2W, elke 2 weken.

Voor teclistamab zullen er twee doseringen beschikbaar komen; een injectieflacon van 3 ml met 30 mg teclistamab (10 mg/ml) met een verwachte AIP van € 905 en een injectieflacon van 1,7 ml met 153 mg teclistamab (90 mg/ml) met een verwachte AIP van € 4.615.

Voor de berekening van de kosten per toediening is aangenomen dat het gewicht van een patiënt 75 kilo bedraagt zoals in de MajesTEC-1 studie. Alleen patiënten boven 100 kilo hebben twee flacons nodig.<sup>[12]</sup> Op basis van deze gegevens zijn de kosten voor opstartdosis 1 € 905 (4,5 mg, 1 flacon van 30 mg), voor opstartdosis 2 € 905 (22,5 mg, 1 flacons van 30 mg) en voor een onderhoudsdosis € 4.615 (112,5 mg, 1 flacon van 153 mg). In het model wordt geen vial sharing aangenomen. De behandelduur wordt in het model bepaald aan de hand van de tijd tot staken van de behandeling (ofwel de time to treatment discontinuation; TTTD) curve. Om te bepalen welke patiënten in het model overgaan op de tweewekelijkse behandeling wordt de TTTD+switch curve gebruikt (zie 2.3.1).

### Standaardzorg (BKA)

De standaardzorg bestaat uit verschillende behandelcombinaties. In Tabel 26 is een overzicht gegeven van de behandelingen en de prijzen. De registratiehouder heeft hiervoor de Z-index van mei 2024 gebruikt.<sup>[39]</sup>

Tabel 26: Medicijnkosten standaardzorg (BKA)

Geneesmiddel	Toediening	Eenheden per verpakking	Sterkte per eenheid	Prijs per verpakking
<b>Bortezomib</b>	SC	1	3,5 mg	€ 403,81
<b>Carfilzomib</b>	IV	1	10 mg	€ 190,38
		1	30 mg	€ 571,18
		1	60 mg	€ 1.142,38
<b>Cyclofosfamide</b>	IV	1	750 mg	€ 47,60



		1	2.000 mg	€ 55,21
	Oraal	50	50 mg	€ 31,42
<b>Dexamethason</b>	Oraal	30	4 mg	€ 7,99
	IV	10	4 mg	€ 48,47
		10	20 mg	€ 131,33
<b>Elotuzumab</b>	IV	1	300 mg	€ 1.139,99
		1	400 mg	€ 1.519,99
<b>Isatuximab</b>	IV	1	100 mg	€ 292,79
<b>Ixazomib</b>	Oraal	3	2,3 mg	€ 6.654,33
		3	3,0 mg	€ 6.654,33
		3	4,0 mg	€ 6.654,33
<b>Lenalidomide</b>	Oraal	21	2,5 mg	€ 2.632,65
		21	5,0 mg	€ 2.150,00
		21	7,5 mg	€ 2.200,00
		21	10 mg	€ 2.247,28
		21	15 mg	€ 2.318,67
		21	20 mg	€ 2.411,14
		21	25 mg	€ 2.466,17
<b>Pomalidomide</b>	Oraal	21	1 mg	€ 8549,75
		21	2 mg	€ 8590,35
		21	3 mg	€ 8638,53
		14	4 mg	€ 5781,04

† Laagste per mg kosten worden gebruikt in de KEM. Afkortingen: IV, intraveneus; KEM, kosteneffectiviteitsmodel; SC, subcutaan.

Op basis van de behandelopties die gegeven kunnen worden heeft de registratiehouder een inschatting gemaakt van de verdeling van de behandelingen in de 4<sup>e</sup> lijn. Deze zijn weergegeven in Tabel 27 en door de HOVON MWG gevalideerd. De bijbehorende doseringen zijn weergegeven in bijlage 3 (Tabel 47). De HOVON MWG geeft aan dat het een reële inschatting is maar merkt wel op dat bij het beschikbaar komen van PVd het aantal patiënten die hiermee behandeld worden zal verhogen. Daarnaast wordt aangegeven dat wanneer Kd gecombineerd mag worden met daratumumab of isatuximab het aandeel Kd lager wordt. <sup>[15]</sup> Het Zorginstituut begrijpt deze redenatie niet. Op dit moment wordt 7% van de patiënten behandeld met PVd. Graag verzoekt het Zorginstituut om hierop te reflecteren, te valideren met de HOVON MWG en zo nodig aan te passen. De registratiehouder heeft de verdeling nogmaals laten valideren bij de HOVON MWG, hiermee komt het kritiekpunt te vervallen. In een scenarioanalyse wordt de verdeling op basis van de vorige validatie met de HOVON MWG (2022) laten zien. Dit heeft een minimale impact op de uitkomst van de analyse.

Tabel 27: Behandelcombinaties standaardzorg (BKA)

Behandelcombinatie	% gebruik vanaf de 4 <sup>e</sup> behandellijn (HOVON 2022)	% gebruikt vanaf de 4 <sup>e</sup> behandellijn (HOVON 2024) toegepast in model
<b>PCd</b>	45%	50%
<b>Kd</b>	30%	15%
<b>EPd</b>	15%	20%
<b>PVd</b>	7%	12%
<b>KRd</b>	1%	1%
<b>ERd</b>	1%	1%
<b>IRd</b>	1%	1%

Afkortingen: C, cyclofosfamide; d, dexamethason; E, elotuzumab; I, ixazomib; K, carfilzomib; P, pomalidomide; R, lenalidomide; V, bortezomib.

De behandelduur van zowel teclistamab als standaardzorg is gebaseerd op de TTTD curves (zie 2.3.1 Extrapolaties). De registratiehouder houdt in het model de laagste prijs per mg aan voor de berekening van de kosten per week.

Het valt het Zorginstituut op dat de mediane behandelduur langer is (gebaseerd op TTNT) dan de PFS voor de BKA. Dit suggereert dat patiënten ook na PFS doorbehandeld worden in de BKA arm. Graag ziet het Zorginstituut dat de registratiehouder hier een verklaring voor aanlevert. De registratiehouder geeft aan dat de mediane behandelduur van BKA in LocoMMotion 3,97 maanden (4 cycli) is (gemiddeld 6,8 maanden (6,8 cycli)).<sup>[16]</sup> In het model zijn de mediane TTTD voor BKA 3,9 maanden en mediane PFS 4,85 maanden. De PFS is langer dan de mediane behandelduur en mediane TTTD. De registratiehouder geeft aan dat de TTNT geen uitkomstmaat is die in het model wordt toegepast. De behandelduur in het model is alleen gebaseerd op de TTTD curve.

Zoals eerder aangegeven heeft de registratiehouder in eerste instantie een scenarioanalyse toegevoegd waarin een relatieve dosis intensiteit (RDI) voor teclistamab werd meegenomen. Het Zorginstituut vond dat niet informatief omdat het ook op de vergelijkende behandeling moet worden toegepast. De registratiehouder heeft aangegeven dat er in de LocoMMotion geen RDI beschikbaar is en dat het scenario om deze reden is verwijderd. Het Zorginstituut is van mening dat deze informatie ook uit de literatuur gehaald kan worden, en acht daarmee de onderbouwing van de registratiehouder onvoldoende. Echter wordt er in het model in de basecase nog steeds gerekend met de switch (QW – Q2W). Het Zorginstituut vindt deze discrepantie onacceptabel, waarin voor teclistamab wel een verlaging van het doseringsinterval wordt meegenomen, maar geen doseringsverlaging of verlaging van doseringsintervallen van BKA wordt meegenomen. Het Zorginstituut wil in een scenarioanalyse zien dat dit ook wordt gedaan voor de BKA arm. Op deze manier wordt de klinische praktijk beter gereflecteerd. Als de literatuur onvoldoende informatie biedt kan dit vraagstuk ook bij klinische experts worden gevalideerd.

#### Toedieningskosten

De toedieningskosten worden zowel meegenomen voor de subcutane toediening van teclistamab als subcutane, intraveneuze (IV) en orale toediening van de standaardzorg. In Tabel 28 zijn de toedieningskosten weergegeven. De registratiehouder heeft nu vanwege de consistentie voor de verschillende inputs gekozen om alle toedieningskosten te baseren op Franken et al. (2018)

Tabel 28: Toedieningskosten

	Waarde <sup>‡</sup>	Bron
<b>Kosten per IV toediening, complexe eerste toediening<sup>†</sup></b>	€ 325,68	Franken et al (2018) <sup>[40]</sup>
<b>Kosten per IV toediening</b>	€ 199,29	Franken et al (2018) <sup>[40]</sup>
<b>Kosten per SC toediening</b>	€ 67,14	Franken et al (2018) <sup>[40]</sup> (helpt van de IV kosten)
<b>Kosten voor (initiatie) orale medicatie</b>	€ 0,00	Aanname

<sup>†</sup> Voor de eerste isatuximab, carfilzomib en elotuzumab IV toedieningen werd aangenomen dat deze kosten hoger lagen vanwege de langere toedieningstijd. <sup>‡</sup> Kosten geïndexeerd naar 2023. Afkortingen: IV, intraveneus; SC, subcutaan.

#### Kosten comediecatie

In het model werd rekening gehouden met de kosten van comediecatie. Comediecatie werd gedefinieerd als alle geneesmiddelen die op hetzelfde moment als de actieve behandelregimes werden gegeven, met uitzondering van geneesmiddelen die werden voorgeschreven om bijwerkingen te behandelen. In

Tabel 29 en Tabel 30 worden de medicijnkosten van de comediatie en het gebruik daarvan weergegeven. De prijzen zijn afkomstig uit de Z-index van december 2023.<sup>[39]</sup> De prijs van acetylsalicylzuur is gebaseerd op het spécialité, welke in de praktijk minder gebruikt wordt. Het Zorginstituut verwacht echter niet dat dit grote invloed zal hebben op de uitkomsten.

Tabel 29: Medicijnkosten comedicaatie

Geneesmiddel	Toediening	Eenheden per verpakking	Sterkte per eenheid	Prijs per verpakking
Paracetamol	Oraal	100	1000 mg	€ 7,18
Levocetirizine*	Oraal	90	5 mg	€ 4,30
Acetylsalicylzuur	Oraal	30	100 mg	€ 2,15
Zoutoplossing	IV	20	500 mg	€ 45,59
Famotidine**	Oraal	30	40 mg	€ 33,98
Dexamethason	Oraal	30	4 mg	€ 7,99

\*Vanwege het niet beschikbaar zijn van dephenhydramine in Nederland wordt de prijs van levocetirizine als alternatief gebruikt

\*\* Vanwege het niet beschikbaar zijn van ranitidine in Nederland wordt de prijs van famotidine als alternatief gebruikt

Tabel 30: Gebruik en kosten van comedicaatie

	Kd	KRd	ERd	EPd	IRd	PCd	PVd	Tec*
<b>Percentage patiënten die comedicaaties gebruiken</b>								
Paracetamol	0%	0%	100%	100%	0%	100%	100%	100%
Levocetirizine	0%	0%	100%	100%	0%	0%	0%	100%
Acetylsalicylzuur	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
Antiviraal middel	100%	100%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Zoutoplossing	100%	100%	0%	0%	0%	100%	100%	0%
Famotidine	0%	0%	100%	100%	0%	0%	0%	0%
Dexamethason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
<b>Geneesmiddel- en administratiekosten van comedicaatie</b>								
Kosten comedicaatie per toediening	€2,76	€2,76	€3,07	€3,07	€0,48	€2,60	€2,60	€1,61
Administratiekosten per toediening	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00

Afkortingen: C, cyclofosfamide; d, dexamethason; E, elotuzumab; I, ixazomib; K, carfilzomib; P, pomalidomide; R, lenalidomide; Tec, teclistamab; V, bortezomib

\*Enkel tijdens opstartfase (eerste drie doseringen).

Het is voor het Zorginstituut onduidelijk waarop het gebruik van comedicaatie op gebaseerd is. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit gevalideerd is met Nederlandse klinische experts. Bij Kd ziet het Zorginstituut bijvoorbeeld dat er bij verschillende ziekenhuizen valaciclovir, ganistetron of cotrimoxazol wordt toegediend.<sup>[41, 42]</sup> Ook bij andere behandelcombinaties komen andere aanvullende geneesmiddelen naar voren.<sup>[43]</sup> Uit verschillende bronnen lijkt ook alsof clemastine vaker als comedicaatie gegeven wordt dan levocetirizine.<sup>[44-46]</sup> Het Zorginstituut verzoekt alle comedicaatie van de verschillende behandelcombinaties van BKA te valideren bij klinische experts en in de beschikbare literatuur. De registratiehouder heeft de comedicaatie gemodelleerd op basis van de SmPC's van verschillende behandelingen. Zo heeft de registratiehouder alle SmPC's gecontroleerd en aangepast waar nodig. Er is gekozen om de SmPC's aan te houden omdat er variatie zit tussen de voorkeursmiddelen die ziekenhuizen gebruiken. De registratiehouder merkt op dat door de beperkte verschillen in kosten tussen de middelen voor deze versimpelde methodiek is gekozen. Om de impact van de comedicaatie in de BKA arm op de ICER te kunnen evalueren is een scenarioanalyse toegevoegd waarin geen comedicaatie wordt geïncorporeerd voor de BKA arm. Dit heeft een minimale impact op de uitkomst van de analyse.

Het is voor het Zorginstituut onduidelijk welke doseringen en doseringsfrequenties zijn meegenomen. Van acetylsalicylzuur wordt bijvoorbeeld maar 1 tablet meegenomen, terwijl dit dagelijks gegeven moet worden. Ook zijn de kosten van de zoutoplossing niet correct meegenomen. Een verpakking met fysiologische zoutoplossing bestaat uit 20 zakken, maar in plaats van de prijs voor 1 zak is de prijs voor de gehele verpakking meegenomen. Hetzelfde

geldt voor de famotidine. Daarnaast wordt bij de toediening van de zoutoplossing opnieuw administratiekosten gerekend. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit niet voor een dubbelrekening zorgt met de toedieningskosten die gerekend worden bij de medicatiekosten. Graag ziet het Zorginstituut dat deze zaken worden aangepast of verduidelijkt in het dossier. De registratiehouder heeft voor acetylsalicylzuur gekozen voor een pragmatische aanpak, gezien de beperkte impact op de kosten. Per toediening van comedicaatie worden de kosten 3,5 keer meegenomen, gezien dit vaak wordt gegeven bij carfilzomib (dit wordt 2x toegediend per week). Daarnaast worden voor de comedicaatie nu geen toedieningskosten meer meegenomen.

Tot slot ziet het Zorginstituut comedicaatie rondom de toediening van teclistamab niet terug. De registratiehouder heeft aangegeven dat naast een antibacteriële profylaxe tevens een profylaxe met intraveneuze immunoglobulinen nodig is. Door teclistamab met deze middelen toe te dienen is de sterfte ten gevolge van toxiciteit, met name infecties, gedaald. Deze kosten lijken niet te worden meegenomen in het model.

### Kosten vervolgbehandeling

De kosten van vervolgbehandelingen worden in het model als eenmalige kosten toegepast op het moment van progressie. Zie Tabel 31 voor de vervolgbehandelingen en bijbehorende verdeling. De registratiehouder geeft aan dat er is gekozen om vervolgbehandelingen mee te nemen in het model die beschikbaar zijn in Nederland, op basis van de MajesTEC-1 en LocoMMotion. De verdeling wordt op eenzelfde manier toegepast op beide armen. Op dit moment mist het Zorginstituut een uitleg hoe de gebruikte percentages die ten grondslag liggen aan de verdeling van de vervolgbehandelingen tot stand zijn gekomen. Dit moet worden toegevoegd aan het dossier. Daarnaast valt het op dat voor cyclofosfamide een dagelijkse dosering van 400mg PO wordt meegenomen. Het Zorginstituut ziet dagelijkse doseringen van 400 mg cyclofosfamide niet terug in de richtlijn Multiple Myeloom. <sup>[47]</sup> Voor de vervolgbehandelingen worden ook toedieningskosten gerekend in het model. De registratiehouder geeft aan een vereenvoudigde methodiek toe te passen, waarbij kosten per individuele behandeling (niet per behandelcombinatie) worden berekend. Als patiënten bijvoorbeeld als onderdeel van de vervolgbehandeling (gemiddeld op basis van MajesTEC-1 en LocoMMotion) ten minste een keer cyclofosfamide kregen werd dat bijgehouden. Zo wordt aangenomen dat 82,1% van de patiënten bij vervolgbehandeling cyclofosfamide kreeg. Daarnaast wordt aangegeven dat dit ertoe leidt dat 400mg cyclofosfamide wel wordt gegeven als onderdeel van bijvoorbeeld PCd. De dosering is hiervoor aangepast in plaats van dagelijks. Dit is echter niet aangepast in het model waar nog steeds uit wordt gegaan van een dagelijkse dosering. Echter verwacht het Zorginstituut niet dat dit veel invloed heeft op de uitkomsten.

Tabel 31: Vervolgbehandelingen

Geneesmiddel	Percentage geneesmiddel gebruikt tijdens vervolgbehandeling †
<b>Cyclofosfamide</b>	82,1
<b>Lenalidomide</b>	12,5
<b>Pomalidomide</b>	87,5
<b>Dexamethason (oraal)</b>	87,5
<b>Elotuzumab</b>	11,0
<b>Isatuximab</b>	6,9

† Geneesmiddelen werden in verschillende combinaties gegeven, percentage in de tabel geeft aan hoeveel patiënten het specifieke geneesmiddel ontvingen, niet in welke combinatie. Er is geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die teclistamab of BKA hadden ontvangen.

Het percentage patiënten dat een vervolgbehandeling ontvangt na teclistamab en na BKA is respectievelijk gebaseerd op MajesTEC-1 (65,8%) en LocoMMotion (73,0%). De gemiddelde duur van de vervolgbehandeling voor teclistamab is 10,90 maanden op basis van MajesTEC-1 en 10,60 maanden voor BKA op basis van LocoMMotion. Om de impact van de duur van vervolgbehandelingen te onderzoeken heeft de registratiehouder een scenario toegevoegd waar de behandelduur van 4 maanden voor beide behandelarmen wordt toegepast. Dit is gebaseerd op de studie van Yong et al. (2016) Dit zorgt voor een redelijke verandering van de uitkomsten

van de analyse (+10%).<sup>[48]</sup> Het Zorginstituut vindt dat de behandelduur gerelateerd moeten worden aan de kosten van de vervolgbehandelingen. Dit moet worden aangepast in de basecase analyse. Op dit moment worden er te weinig kosten gerekend voor de vervolgbehandelingen van de enkele patiënten in de teclistamab arm die wel progressie ervaren, maar wel nog een lange tijd blijven leven. Dit moet beter worden onderbouwd en toegepast worden in het dossier en model. Ook is de verwachting dat de patiënten nu behandeld met teclistamab als vervolgbehandeling de BKA krijgen in de volgende lijn. Voor de vervolgbehandelingen moet dezelfde methodiek worden toegepast als BKA met de combinatieschema's getoond in bijlage 3. Het lijkt niet klinisch plausibel dat er geen verschil in de vervolgbehandelingen zit tussen teclistamab en BKA. Het is de verwachting dat BKA een goede afspiegeling is van de vervolgbehandeling voor de teclistamab arm. Dit moet daarom worden gevalideerd bij een klinische expert, daarnaast wil het Zorginstituut een scenarioanalyse zien waarin de BKA kosten worden meegenomen als de vervolgbehandeling voor de teclistamab arm. Daarnaast zorgt het loskoppelen van de kosten en duur van de behandeling voor een niet informatieve sensitiviteitsanalyse.

Het valt op dat bij de uitkomsten de totale kosten voor vervolgbehandelingen van BKA vele malen hoger zijn dan gezien in de teclistamab arm. De registratiehouder geeft aan dat dit komt omdat patiënten behandeld met teclistamab langer worden doorbehandeld op teclistamab zonder progressie te vertonen. In de teclistamab arm overlijden sommige patiënten voor zij progressie hebben vertoond. Dit aantal is groter vergeleken met de BKA arm. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit klinisch plausibel is. Het verschil blijft onbegrijpelijk groot en de uitleg van de registratiehouder geeft voor het Zorginstituut geen verklaring waarom dit op deze manier is toegepast. Zo valt op te maken uit het model dat in de BKA arm 64% van de patiënten progressie ondervindt tegenover 26% in de teclistamab arm. Wat inhoudt dat bijna 75% van de patiënten op teclistamab komt te overlijden voordat de patiënten progressie hebben gehad. Het Zorginstituut heeft hierbij veel vraagtekens en dit moet worden onderbouwd met literatuur en worden uitgevraagd bij klinische experts.

Daarnaast is het verschil in % patiënten die een vervolgbehandeling ontvangen tussen beide armen niet groot. Graag had het Zorginstituut aanvullend een scenarioanalyse willen zien waarin geen kosten voor de vervolgbehandeling worden meegenomen om het effect daarvan op de ICER inzichtelijk te maken. Dit is niet toegevoegd aan het dossier door de registratiehouder.

#### Monitoringskosten

In Tabel 32 worden de typen, frequentie en kosten van het zorggebruik weergegeven. Per cyclus worden de kosten toegepast voor de patiënten die op dat moment progressievrij of progressief zijn. De soorten monitoring en frequenties van de monitoring zijn gebaseerd op het DVD (daratumumab, bortezomib, dexamethason) NICE rapport van 1PL (1 eerdere lijn van therapie) r/r MM.<sup>[38]</sup> Er wordt voor beide armen dezelfde frequentie van zorg gerekend.

Tabel 32: Monitoringskosten (eenheden en frequentie)

	Kosten per eenheid	Bron	Progressie-vrij, per week	Post-progressie, per week
<b>Hematoloog afspraak</b>	€ 161,26	Kostenhandleiding <sup>‡</sup> <sup>[49]</sup>	0,23	0,23
<b>Volledig bloedbeeld</b>	€ 10,04	Passantenlijst 2023 Ikazia	0,21	0,21
<b>Biochemie</b>	€ 28,83	Passantenlijst 2023 Ikazia	0,19	0,19
<b>Eiwit elektroforese</b>	€ 7,15	Passantenlijst 2023 Ikazia	0,25	0,13
<b>Kwantitatieve immunoglobuline</b>	€ 5,05	Passantenlijst 2023 Ikazia	0,25	0,12
<b>Uitscheiding van de lichte keten in de urine</b>	€ 48,12	Passantenlijst 2023 Ikazia	0,25	0,05

<b>Nierfunctietest</b>	€ 11,73	Passantenlijst 2023 Ikazia (gelijk aan volledig bloedbeeld)	0,21	0,21
<b>Vitale functies, inclusief zuurstofverzadiging</b>	€ 0.00†	Aangenomen dat dit geïnccludeerd is in de hematologie afspraak	0	0
<b>Serumcalcium, gecorrigeerd voor albumine</b>	€ 3,78	Passantenlijst 2023 Ikazia	0, aangenomen dat dit een onderdeel is van biochemisch onderzoek	
<b>Totale kosten per week</b>			€ 63,64	€ 52,50

Daarnaast valt het op dat voor veel kosten passantenarieven worden toegepast. In het model wordt verder gespecificeerd om welke declaratiecodes het precies gaat. Echter is het op dit moment niet duidelijk welke passantenlijst precies wordt toegepast. Dit moet worden verduidelijkt in het dossier. De tarieven kunnen per gezondheidsinstelling verschillen. Een onderbouwing voor de keuze van de desbetreffende passantenlijst moet ook worden toegelicht in het dossier. De registratiehouder is uitgegaan van het Ikazia ziekenhuis, waarom precies dit ziekenhuis is onduidelijk. De registratiehouder geeft aan dat gezien de lage totale kosten dit een zeer beperkte invloed heeft op de resultaten.

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat voor eiwit elektroforese, kwantitatieve immunoglobuline en de uitscheiding van de lichte ketens in de urine in het rapport van ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) van het Zorginstituut andere frequenties worden gerapporteerd in de progressievrije gezondheidstoestand.<sup>[50]</sup> Voor de bovengenoemde eenheden wordt een frequentie van 0,25 aangehouden. Graag ziet het Zorginstituut dat dit op dezelfde manier wordt toegepast in het model. De registratiehouder heeft deze frequenties overgenomen in het model.

#### Kosten bijwerkingen

Voor de kosten van de bijwerkingen heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van verschillende bronnen en zijn geïndexeerd naar 2023 (zie Tabel 33).

Voor *cytokine release syndrome* (CRS) werden de kosten van de CRS-events op microniveau berekend. Dit was gebaseerd op de verwachting dat dergelijke CRS-events behandeling met tocilizumab zouden vereisen. Voor CRS-events van een hogere Graad, werd aangenomen dat er dagen op de intensive care (IC) werden doorgebracht. Voor de microkostenberekening zijn de volgende aannames gebruikt:

- Graad 1–2 CSR-events: Aanname dat dit de kosten zijn van tocilizumab, 8 mg/kg voor 4 dosissen, alleen voor de 29,6% van dit cohort met Graad 2 CRS.
- Graad ≥3 CRS: Aanname dat dit de kosten zijn van tocilizumab, 8 mg/kg voor 4 doseringen voor alle patiënten en een verblijf op de intensive care (IC) van 4,5 dagen. Hiervoor wordt de kostenhandleiding als bron gebruikt. Tocilizumab kostte €334,05 voor 200mg (Z-index april 2024).<sup>[51]</sup>

Tabel 33: Kosten bijwerkingen

AE	Kosten	Bron (geïndexeerd naar 2023 waar relevant)
<b>Anemie</b>	€ 2.309,93	Bouwmans et al (2009) <sup>[52]</sup>
<b>ASAT toegenomen</b>	€ 389,93	
<b>Asthenie en vermoeidheid</b>	€ 904,58	Campone et al (2014) <sup>[53]</sup>
<b>CRS, Graad 1–2</b>	€ 1.585,32	Aanname: kosten van tocilizumab, 8 mg/kg voor 4 dosissen (75,2kg, afgerond 4 vials), alleen voor de 29,6% (n=35) van dit cohort met Graad 2 CRS
<b>CRS, Graad 3+</b>	€ 16.847,02	Aanname: kosten van tocilizumab, 8 mg/kg voor 4 dosissen voor alle patiënten en een verblijf op de IC van 4,5 dagen
<b>Neurotoxiciteit, Graad 1–2</b>	€ 0,00	
<b>Neurotoxiciteit, Graad 3+</b>	€ 0,00	Aanname: geïnccludeerd in kosten van CRS-events
<b>Diarree</b>	€ 2.277,86	
<b>Dyspnoe</b>	€ 649,88	Campone et al (2014) <sup>[53]</sup>

<b>Febriële neutropenie</b>	€ 11.197,59	NICE TA510 <sup>[36]</sup>
<b>GGT</b>	€ 316,41	
<b>Hyperglycaemie</b>	€ 376,80	Campone et al (2014) <sup>[53]</sup>
<b>Hypertensie</b>	€ 2.259,01	Wehler et al (2017) <sup>[54]</sup>
<b>Hypokaliaemie</b>	€ 316,41	Campone et al (2014) <sup>[53]</sup>
<b>Hyponatriëmie</b>	€ 316,41	
<b>Hypofosfatemie</b>	€ 316,41	Aanname: gelijk aan hypokaliaemie
<b>Leukopenie</b>	€ 2.271,30	
<b>Lymfopenie</b>	€ 2.271,30	Campone et al (2014) <sup>[53]</sup>
<b>Misselijkheid</b>	€ 1.576,78	
<b>Neutropenie</b>	€ 1.647,02	Bouwmans et al (2009) <sup>[52]</sup>
<b>Pneumonie</b>	€ 5.491,22	Rozenbaum et al (2015) <sup>[55]</sup>
<b>Pyrexie</b>	€ 4.156,44	Mickish 2010 <sup>[56]</sup>
<b>Sepsis</b>	€ 31.407,22	Koster-Brouwer et al (2016) <sup>[57]</sup>
<b>Thrombocytopenie</b>	€ 4.341,60	Bouwmans et al (2009) <sup>[52]</sup>
<b>Virusinfectie</b>	€ 5.491,22	Aangenomen gelijk aan pneumonie

Zoals aangegeven bij de disutiliteiten neemt de registratiehouder aan dat neurotoxische bijwerkingen altijd samenvallen met een CRS. Om deze reden worden hiervoor geen disutiliteiten en kosten meegenomen. Echter als er wordt gekeken naar de duur van de bijwerkingen valt het op dat neurotoxische bijwerkingen langer aanhouden. Om de reden is het Zorginstituut van mening dat er disutiliteiten en kosten moeten worden meegenomen voor deze periode. Dit moet worden toegevoegd aan het model en dossier. Zoals aangegeven in paragraaf 2.3.2 heeft de registratiehouder in een scenarioanalyse de kosten en disutiliteiten van de graad 1,2 en 3 CRS en neurotoxiciteit gesplitst. Hierdoor wordt de impact van deze bijwerkingen beter inzichtelijk gemaakt.

#### Kosten levenseinde

Patiënten die overgaan naar de 'dood' gezondheidstoestand maken eenmalige kosten gerelateerd aan palliatieve zorg en overlijden. De studie die deze kosten informeert is een retrospectief observationele studie van kankerpatiënten die in 2010 zijn overleden, waarbij gebruik is gemaakt van administratieve claims of registerdatasets uit 7 ontwikkelde landen, waaronder Nederland.<sup>[58]</sup> De kosten werden geïndexeerd naar 2023 en zijn weergegeven in Tabel 34. Deze worden toegepast bij elke patiënt die overleed per cyclus.

Tabel 34: Kosten levenseinde

	Kosten	Bron
Kosten levenseinde (eenmalige kosten)	€3.556,45	Bekelman et al. 2016 <sup>[58]</sup> ; kosten tijdens de laatste 30 dagen voor levenseinde

Het is voor het zorginstituut niet transparant hoe van Amerikaanse dollars, zoals gerapporteerd in Bekelman et al. (2016), naar euro's is gegaan. Het Zorginstituut verzoekt dit toe te voegen aan het dossier. De registratiehouder heeft de originele kosten \$3.680 (2011) omgerekend met een gemiddelde wisselkoers van het kostenjaar 2011 (EUR 0,7184) deze zijn vervolgens geïndexeerd naar 2023.

#### Patiënt en familiekosten

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

#### Reiskosten

De registratiehouder neemt de reiskosten mee in het model, hiervoor is de kostenhandleiding gebruikt voor de afstanden en de kosten. De prijs per km is gelijk aan € 0,24; voor ziekenhuisbezoeken komt er parkeerkosten van € 3,82 per bezoek bij.<sup>[49]</sup> Er is aangenomen dat een patiënt bij elk bezoek aan het ziekenhuis reiskosten heeft. Het aantal keren dat een patiënt het ziekenhuis bezoekt, is gelijkgesteld aan de frequentie van het totale zorggebruik per cyclus



per gezondheidstoestand. Een reis van en naar het ziekenhuis inclusief parkeerkosten bedraagt €7,18 (zie Tabel 35 voor alle inputparameters).

Tabel 35: Input reiskosten

Item	Waarde	Bron
<b>Afstand naar en vanaf het ziekenhuis (km)</b>	14,00 km	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup> , geïndexeerd naar 2023
<b>Reiskosten per kilometer (€)</b>	€ 0,24	
<b>Parkeerkosten (€)</b>	€ 3,82	

#### Mantelzorgkosten

De registratiehouder neemt de mantelzorgkosten mee in het model, hiervoor is de kostenhandleiding gebruikt. Het wordt ingeschat dat in de PFS gezondheidstoestand 1,55 uur per week aan mantelzorg wordt besteed.<sup>[59]</sup> Dit komt overeen met de zorgverlenerstijd voor patiënten met een IV/SC behandeling. In een scenarioanalyse wordt het aantal uur mantelzorg in de PFS gezondheidstoestand verhoogd naar 8 uur volgens Nederlandse definitie van mantelzorg. In de PD gezondheidstoestand is dit 10 uur per week.<sup>[60]</sup> Een uur informele zorg is gewaardeerd op €17,76.<sup>[49]</sup> Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of informele zorg en productiviteitsverlies representatief zijn voor patiënten in dit ziektestadium. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om dit nogmaals te valideren of te onderbouwen aan de hand van literatuur. De registratiehouder geeft aan dat hier geen data beschikbaar voor zijn. De HOVON MWG heeft hier daarnaast geen uitspraken over gedaan. Dit punt blijft dus onzeker.

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

#### Productiviteitsverliezen

De registratiehouder neemt productiviteitsverliezen mee in het model aangezien de gemiddelde leeftijd van de MajesTEC-1 studie (63,9 jaar) lager is dan de pensioenleeftijd in Nederland (67 jaar).<sup>[12]</sup> In het model worden de kosten als eenmalige kosten meegenomen. Hiervoor wordt de frictiekostenmethode toegepast in de basecase analyse. In een scenarioanalyse wordt kortdurend ziekteverzuim meegenomen.

De frictiemethode wordt op twee momenten in het model toegepast voor patiënten die de pensioenleeftijd nog niet bereikt hebben; op het moment van ziekteprogressie (post-progressie gezondheidstoestand) en op het moment van overlijden (als dit plaatsvindt terwijl een patiënt zich in de progressievrije toestand bevindt). Hierbij heeft de registratiehouder de volgende aannames gedaan: 26% van de patiënten <67 jaar nog werkzaam zijn bij entree in model, gebaseerd op de studie van Bennink et al. 2024.<sup>[61]</sup> In deze studie is onderzocht hoeveel patiënten met ernstige MM (ISS-III) nog werkzaam zijn. Het wordt aangenomen dat patiënten stoppen met werken wanneer er ziekteprogressie optreedt. In Tabel 36 wordt een overzicht gegeven van de input voor productiviteitsverliezen. Het Zorginstituut vraagt zich wel af waarom de frictieperiode op treedt na progressie op teclistamab en BKA in deze setting (4<sup>e</sup> lijn), en waarom dit niet eerder optreedt in eerdere behandelingen. Mogelijk kan in een scenarioanalyse het niet meenemen van deze productiviteitskosten worden getoetst, gezien de mogelijkheid bestaat dat weinig patiënten meer werkzaam zijn. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarin de productiviteitsverliezen niet worden meegenomen. Het Zorginstituut vraagt zich af of de studie van Bennink et al. het beste bewijs is om mee te nemen. In deze studie wordt namelijk geen onderscheid gemaakt in de verschillende behandelingslijnen. Daarnaast heeft de registratiehouder geen rekening gehouden met de patiënten die voor diagnose niet werkzaam waren. De registratiehouder heeft onvoldoende onderbouwing gegeven waarom MM patiënten in de vierde lijn nog de frictieperiode zouden doormaken. Het Zorginstituut is van mening dat de productiviteitskosten niet meegenomen hadden moeten worden in de basecase. Dit moet worden aangepast door de registratiehouder. In een scenarioanalyse kunnen de productiviteitsverliezen worden meegenomen.

De registratiehouder rapporteert de volgende frictieperiode:  $((365 \text{ dagen} / (1.462.000/423.700)) + 28 \text{ dagen}) / 7 \text{ dagen} = 19,11 \text{ weken}$  (waarbij 1.462.000 en 423.700 respectievelijk het vervulde- en openstaande aantal vacatures in 2023 waren [respectievelijk alle kwartalen bij elkaar opgeteld/gemiddeld]).<sup>[62]</sup>

Tabel 36: Overzicht input voor productiviteitsverliezen

Item	Waarde	Bron
<b>Werkuren per week, 55–65-jarigen</b>	32,1 uur/week	CBS 2021 <sup>[63]</sup>
<b>Arbeidsparticipatie, '60–65'-jarigen</b>	26%	Bennink et al. (2024)
<b>Pensioenleeftijd</b>	67 jaar	Sociale verzekeringsbank
<b>Uurloon, 60–65-jarigen</b>	€ 44,74	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup> , geïndexeerd naar 2023
<b>Frictieperiode (2022)</b>	19,11 weken	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup> , CBS <sup>[62]</sup>
<b>productiviteitskosten</b>	€7.135,05	

#### Scenario productiviteitsverliezen: kortdurend ziekteverzuim

In een scenarioanalyse wordt kortdurend ziekteverzuim meegenomen. Het Zorginstituut had veel vragen over deze analyse. Zo was het niet duidelijk wat precies werd bedoeld met kortdurend, hoe de uren precies zijn berekend en hoe rekening is gehouden met de frictieperiode. De registratiehouder geeft aan dat met de aanpassingen die zijn gedaan voor de productiviteitsverliezen in de basecase dit scenario overbodig is geworden en niet meer wordt meegenomen in het model en dossier. Deze punten komen daarmee te vervallen.

#### Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de *Practical Application to Include Disease costs (PAID)* tool.<sup>[64]</sup> De kosten die gerelateerd zijn aan multipel myeloom (categorie 'overige lymfe- en bloedkankers') zijn niet meegenomen. De jaarlijkse schattingen, zowel voor het laatste levensjaar als voor andere levensjaren, werden omgerekend naar kosten per cyclus. De kosten voor het laatste levensjaar werden toegeschreven aan de laatste 52 modelcycli, gelijk aan één jaar, waarin een patiënt naar verwachting nog in leven zou zijn.

#### Discussie kosten

##### Kosten BKA:

Zoals eerder aangegeven heeft de registratiehouder in eerste instantie een scenarioanalyse toegevoegd waarin een relatieve dosis intensiteit (RDI) voor teclistamab werd meegenomen. Het Zorginstituut vond dat niet informatief omdat het ook op de vergelijkende behandeling moet worden toegepast. De registratiehouder heeft aangegeven dat er in de LocoMMotion geen RDI beschikbaar is en dat het scenario om deze reden is verwijderd. Het Zorginstituut is van mening dat deze informatie ook uit de literatuur gehaald kan worden, en acht daarmee de onderbouwing van de registratiehouder onvoldoende. Echter wordt er in het model in de basecase nog steeds gerekend met de switch (QW – Q2W). Het Zorginstituut vindt deze discrepantie onacceptabel, waarin voor teclistamab wel een verlaging van het doseringsinterval wordt meegenomen, maar geen doseringsverlaging of verlaging van doseringsintervallen van BKA wordt meegenomen. Het Zorginstituut wil in een scenarioanalyse zien dat dit ook wordt gedaan voor de BKA arm. Op deze manier wordt de klinische praktijk beter gereflecteerd. Als de literatuur onvoldoende informatie biedt kan dit vraagstuk ook bij klinische experts worden gevalideerd.

##### Kosten comedicaatie:

- Het Zorginstituut ziet de comedicaatie rondom de toediening van teclistamab niet terug. De registratiehouder heeft aangegeven dat naast een antibacteriële profylaxe tevens een profylaxe met intraveneuze immunoglobulinen nodig is. Door teclistamab met deze middelen toe te dienen is de sterfte ten gevolge van toxiciteit, met name infecties, gedaald. Deze kosten lijken niet te worden meegenomen in het model.

#### *Vervolgbehandelingen:*

- Het Zorginstituut vindt dat de behandelduur gerelateerd moeten worden aan de kosten van de vervolgbehandelingen. Dit moet worden aangepast in de basecase analyse. Op dit moment worden er te weinig kosten gerekend voor de vervolgbehandelingen van de enkele patiënten in de teclistamab arm die wel progressie ervaren. Dit moet beter worden onderbouwd en toegepast worden in het dossier en model. Ook is de verwachting dat de patiënten nu behandeld met teclistamab als vervolgbehandeling de BKA krijgen in de volgende lijn. Voor de vervolgbehandelingen moet dezelfde methodiek worden toegepast als BKA met de combinatieschema's getoond in bijlage 3. Het lijkt niet klinisch plausibel dat er geen verschil in de vervolgbehandelingen zit tussen teclistamab en BKA. Het is de verwachting dat BKA een goede afspiegeling is van de vervolgbehandeling voor de teclistamab arm. Dit moet daarom worden gevalideerd bij een klinische expert, daarnaast wil het Zorginstituut een scenarioanalyse zien waarin de BKA kosten worden meegenomen als de vervolgbehandeling voor de teclistamab arm. Daarnaast zorgt het loskoppelen van de kosten en duur van de behandeling voor een niet informatieve sensitiviteitsanalyse.
- Het valt op dat de totale kosten voor vervolgbehandelingen van BKA vele malen hoger zijn dan gezien in de teclistamab arm. De registratiehouder geeft aan dat dit komt omdat patiënten behandeld met teclistamab langer worden doorbehandeld op teclistamab zonder progressie te vertonen. In de teclistamab arm overlijden sommige patiënten voor zij progressie hebben vertoond. Dit aantal is groter vergeleken met de BKA arm. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit klinisch plausibel is. Het verschil blijft onbegrijpelijk groot en de uitleg van de registratiehouder geeft voor het Zorginstituut geen verklaring waarom dit op deze manier is toegepast. Zo valt op te maken uit het model dat in de BKA arm 64% van de patiënten progressie ondervindt tegenover 26% in de teclistamab arm. Wat inhoudt dat bijna 75% van de patiënten op teclistamab komt te overlijden voordat de patiënten progressie hebben gehad. Het Zorginstituut heeft hierbij veel vraagtekens en dit moet worden onderbouwd met literatuur en worden uitgevraagd bij klinische experts.
- Daarnaast is het verschil in % patiënten die een vervolgbehandeling ontvangen tussen beide armen niet groot. Graag had het Zorginstituut aanvullend een scenarioanalyse willen zien waarin geen kosten voor de vervolgbehandeling worden meegenomen om het effect daarvan op de ICER inzichtelijk te maken. Dit is niet aangeleverd door de registratiehouder

#### *Monitoringskosten:*

- Daarnaast valt het op dat voor veel kosten passentarieven worden toegepast. In het model wordt verder gespecificeerd om welke declaratiecodes het precies gaat. Echter is het op dit moment niet duidelijk welke passantenlijst precies wordt toegepast. Dit moet worden verduidelijkt in het dossier. De tarieven kunnen per gezondheidsinstelling verschillen. Een onderbouwing voor de keuze van de desbetreffende passantenlijst moet ook worden toegelicht in het dossier. De registratiehouder is uitgegaan van het Ikazia ziekenhuis, waarom precies dit ziekenhuis is onduidelijk. De registratiehouder geeft aan dat gezien de lage totale kosten dit een zeer beperkte invloed heeft op de resultaten.

#### *Kosten bijwerkingen:*

- Het wordt aangenomen dat neurotoxische bijwerkingen altijd samenvallen met een CRS. Om deze reden worden hiervoor geen disutiliteiten en kosten meegenomen. Echter als er wordt gekeken naar de duur van de bijwerkingen valt het op dat neurotoxische bijwerkingen langer aanhouden. Om de reden is het Zorginstituut van mening dat er disutiliteiten en kosten moeten worden meegenomen voor deze periode. Dit moet worden toegevoegd aan het model en dossier. Zoals aangegeven in paragraaf 2.3.2 heeft de registratiehouder in een scenarioanalyse de kosten en disutiliteiten van de graad 1,2 en 3 CRS en neurotoxiciteit gesplitst. Hierdoor wordt de impact van deze bijwerkingen beter inzichtelijk gemaakt.

#### *Mantelzorg:*

- Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of informele zorg en productiviteitsverlies representatief zijn voor patiënten in dit ziektestadium. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om dit nogmaals te valideren of te onderbouwen aan de hand van literatuur. De registratiehouder geeft aan dat hier geen data beschikbaar voor zijn. De HOVON MWG heeft hier daarnaast geen uitspraken over gedaan. Dit punt blijft dus onzeker.

*Productiviteitskosten:*

- De registratiehouder heeft onvoldoende onderbouwing gegeven waarom deze MM patiënten in de vierde lijn nog de frictieperiode zouden doormaken. Het Zorginstituut is van mening dat de productiviteitskosten niet meegenomen hadden moeten worden in de basecase.

Conclusie: Het Zorginstituut concludeert dat er nog enkele grotere punten openstaan rondom de kosten. Allereerst is het niet meenemen van een correctie of RDI voor de BKA arm een groot discussiepunt. Dit wordt in de vorm van een switch wel gedaan voor de teclistamab arm. Daarnaast heeft het Zorginstituut veel vraagtekens bij de manier waarop de vervolgbehandelingen zijn meegenomen in het model, de klinische plausibiliteit hiervan en de gelijke vervolgbehandelingen tussen beide behandelarmen. Daarnaast lijkt 75% van de patiënten die zijn behandeld met teclistamab te overlijden voordat progressie wordt ervaren. Dit lijkt niet klinisch plausibel en moet worden gevalideerd met literatuur en klinische experts. Tot slot dienen de productiviteitskosten voor deze patiënten niet worden meegenomen in de basecase analyse. Deze punten en de overige discussiepunten worden uitvoerig besproken in het desbetreffende kopje in het rapport. Deze punten moeten worden aangepast, verduidelijkt en worden onderbouwd.

2.3.4 *Modelaannames*

In Tabel 37 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 37: Overzicht van gedane aannames

Aanname + bron		Onderbouwing + bron
Model instelling		
1	De base case is gebaseerd op de Nederlandse situatie met een maatschappelijk perspectief	Volgens de kostenhandleiding
2	Cycluslengte van 7 dagen.	Om verschillende doseringsschema's van behandelingen te capteren.
3	Het model bevat 3 gezondheidstoestanden: progressievrije, post-progressie en dood.	Op basis van de resultaten van het literatuuronderzoek was een model met drie gezondheidstoestanden ontwikkeld, in lijn met voorgaande ontwikkelde modellen in RRMM.
4	Een levenslange horizon voor de gemodelleerde populatie is 40 jaar.	Op basis van de leeftijd van patiënten die in MajesTEC-1 met teclistamab starten, is aangenomen dat 40 jaar voldoende is om belangrijke verschillen in kosten of uitkomsten tussen de bestudeerde behandelingen te vangen. Na 40 jaar was minder dan 0,01% van de patiënten in het model nog in leven.
Klinische effectiviteit en veiligheid		
1.	De effecten van de BKA werden bepaald door LocoMMotion-data.	Aangezien er momenteel geen standaardbehandeling is voor RRMM TCE patiënten is er gebruik gemaakt van LocoMMotion data om te fungeren als een synthetische controle arm om de effectiviteit van teclistamab te vergelijken uit de MajesTEC-1 studie.
2.	Het sterfterisico van patiënten met RRMM in het model kan niet lager zijn dan het sterfterisico van de algemene bevolking.	Algemene bevolkingssterftecijfers waren doorgevoerd in het model, om ervoor te zorgen dat de kans op dood voor de extrapolaties voor elk cyclus niet lager kan zijn dan dat voor de algemene bevolking.
3.	Het model omvat bijwerkingen waarvoor gebeurtenissen van graad 3 of hoger in de MajesTEC-1-studie voorkomen. Voor CRS en neurotoxiciteit werden voorvallen van graad 1-2 opgenomen, evenals graad 3+.	Het is onwaarschijnlijk dat niet ernstige bijwerkingen tot dosisverlaging of stopzetting leiden, afgezien van CRS en neurotoxiciteit.

4.	De incidentie van de bijwerkingen van de comparators was afkomstig uit de gepubliceerde onderzoeken (separate SmPC's) en de cumulatieve incidentie daaruit werd gebruikt (niet aangepast voor blootstelling). Voor deze aanpak werd gekozen omdat LocoMMotion een observationele studie is, waarin onderrapportage van bijwerkingen gebruikelijk is. In een scenario is de incidentie van bijwerkingen gebruikt zoals gerapporteerd in LocoMMotion (CSR DCO oktober 2022).	Zoals voorgaande dossier submissions.
Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven		
5.	Aangenomen wordt dat de impact van Graad 1–2 AE's op gezondheidsgerelateerde QoL wordt weergegeven in de utiliteiten, terwijl Graad 3+ AE's niet worden vastgelegd. Daarom werd de impact van bijwerkingen van Graad 3+ afzonderlijk gemodelleerd door een bijwerkingspecifieke utiliteitsverlaging toe te passen (behalve voor CRS en neurotoxiciteit waarbij de disutiliteiten van voorvallen van Graad 1–2 in aanmerking worden genomen).	In tegenstelling tot patiënten met bijwerkingen van Graad $\geq 3$ , kunnen patiënten met bijwerkingen van Graad $< 3$ wel vragenlijsten over de QoL invullen, waardoor de bijwerkingen van graad $< 3$ waarschijnlijk meegenomen in de utiliteitsinschattingen die worden toegepast in de progressievrije gezondheidstoestand.
6.	De utiliteitsscore van Graad 3+ CRS komt neer op overlijden (utiliteitsscore van 0) voor de duur van de gebeurtenis.	In overeenstemming met eerdere CAR-T beoordelingen in het Verenigd Koninkrijk. <sup>[65]</sup>
Kosten		
7.	Geneesmiddelenverspilling wordt meegenomen in de geneesmiddelenkosten.	Het belangrijk om de werkelijke behandelingskosten voor een gemiddelde patiënt nauwkeurig te berekenen. Er wordt aangenomen dat geen <i>vial sharing</i> plaatsvindt en dat er spillage plaatsvindt bij bijvoorbeeld restanten van een flacon.
8.	Daaropvolgende therapie heeft invloed op de kosten, maar niet op de overlevingsresultaten, en wordt toegepast als eenmalige kosten bij ziekteprogressie.	Aangenomen wordt dat de klinische impact van de daaropvolgende behandeling al in de OS-curves is vastgelegd.
9.	Teclistamab patiënten krijgen een vervolgetherapie gedurende een gemiddelde duur van 10,9 maanden, terwijl BKA-patiënten een vervolgetherapie krijgen gedurende 10,6 maanden.	De gemiddelde duur is gebaseerd op de MajesTEC-1 en LocoMMotion studies.
10.	Voor patiënten die in het model zijn overleden, worden eenmalige kosten aan het levenseinde toegepast	De kosten van terminale zorg worden meegenomen in de analyse en weerspiegelen de kosten die gemaakt worden in de laatste levensmaand.
11.	De AE-kosten zijn in de analyse eenmalig meegenomen	In lijn met voorgaande oncologische modellen.

Afkortingen: AE, adverse events; BKA, therapiekeuze van behandelend arts; CAR-T, *chimeric antigen receptor T-cell*; CRS, *cytokine release syndrome*; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; OS, *overall survival*; PFS, *progression free survival*; RRMM, *relapsed/refractory multiple myeloma*; TCE, *triple class exposed*; VK, Verenigd Koninkrijk.

## 2.4 Validatie

### 2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouder heeft tijdens een internationale adviesraad om input gevraagd van externe klinische- en gezondheidseconomische experts over de modelstructuur, functionaliteit, onderliggende aannames, gegevensbronnen en input. De experts gaven aanbevelingen voor de modelleringsbenaderingen, het aanpassen van overlevingscurves en parametrische verdelingskeuzes, het modelleren van daaropvolgende behandelingen, de lengte van de modeltijdshorizon en de evaluatie van utiliteiten.

#### 2.4.2 *Validatie van de input data*

De registratiehouder heeft twee keer contact gehad met de HOVON MWG. Van een document is de datum niet te achterhalen. Het andere contactmoment vond plaats in november 2022. Het Zorginstituut merkt op dat dit al enige tijd gelegen is. De inputvalidatie lijkt te zijn gedaan voor een eerdere versie van het model. Vergeleken met de vorige indiening is met name het economische model aangepast en zijn er nieuwe data beschikbaar gekomen, wat leidt tot een wijziging van de Kaplan-Meier curves, distributies en daaruit voortkomende extrapolaties. Dit maakt dat de huidige validatiedocumenten op dit punt niet bruikbaar zijn. Het Zorginstituut verzoekt om de huidige distributies te valideren aan de hand van literatuur.

Tot slot kan de HOVON MWG op enkele validatievragen geen antwoord geven. Dit gaat om bijvoorbeeld de frequentie en typen zorggebruik (monitoring), de input rondom de productiviteitsverliezen, de input rondom mantelzorg en lange termijn inschattingen. Het is voor deze punten dus onzeker of het goed aansluit op de Nederlandse klinische praktijk. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om hierop te reflecteren aan de hand van literatuur. De registratiehouder heeft enkele vragen kunnen valideren bij de HOVON MWG zoals de verdeling van BKA, plausibiliteit van de PFS en OS op bepaalde punten zoals gezien in de basecase analyse, switch naar een andere dosering. Met name de validatie van de klinische plausibiliteit is voor het Zorginstituut heel waardevol. Op basis hiervan is de gekozen distributie gewijzigd en heeft dit veel invloed op de uitkomsten van de analyse. Enkele punten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg en zorggebruik blijven wel staan.

#### 2.4.3 *Technische validatie*

Het model is ontwikkeld door gezondheidseconomen van Janssen. De registratiehouder geeft aan dat er uitgebreide en rigoureuze kwaliteitscontroles werden uitgevoerd door onafhankelijke gezondheidseconomen binnen Janssen, inclusief het valideren van de logische structuur van het model, wiskundige formules, reeksen berekeningen en de waarden van getallen die als modelinvoer werden aangeleverd. Tijdens deze kwaliteitscontroles werden onverwacht modelgedrag, implementatie- en typefouten geïdentificeerd. Het proces omvatte onder andere het controleren van de tussentijdse berekeningen op referenties, implementatie en evaluatie van de *face validity* van voorspelde resultaten. De verwachte functie van parameters werd gecontroleerd met gevoeligheidsanalyse voor extreme waarden. Het proces omvatte ook het controleren van de functionaliteit van ingebouwde VBA-macro's.

Verder werd de geschiktheid van de distributies gebruikt in de probabilistische analyse van het model gecontroleerd en werden de overlevingsvoorspellingen van het model gecontroleerd aan de hand van gegevens waargenomen in de klinische onderzoeken die als gegevensbronnen werden gebruikt.

Het Zorginstituut merkt op dat externe validatierapporten niet zijn aangeleverd.

#### 2.4.4 *Output validatie*

De output validatie lijkt te ontbreken.

#### Discussie validatie

- De inputvalidatie lijkt te zijn gedaan voor een eerdere versie van het model. Vergeleken met de vorige indiening is met name het economische model aangepast en zijn er nieuwe data beschikbaar gekomen, wat leidt tot een wijziging van de Kaplan-Meier curves, distributies en daaruit voortkomende extrapolaties. Dit maakt dat de huidige validatiedocumenten op dit punt niet bruikbaar zijn. Het Zorginstituut verzoekt om de huidige distributies te valideren aan de hand van literatuur. De registratiehouder heeft de verdeling van BKA, plausibiliteit van de PFS en OS op bepaalde punten en de switch naar een langer doseringsinterval opnieuw kunnen valideren bij de HOVON. Enkele punten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg en zorggebruik blijven wel staan.
- Ondanks de vraag van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de externe validatierapporten niet toegevoegd aan het dossier.

- Ook de outputvalidatie is niet toegevoegd door de registratiehouder. Het gaat hier om validatie door zowel (klinische) experts als door middel van literatuur.

Conclusie: De registratiehouder heeft enkele vragen kunnen valideren bij de HOVON MWG zoals de verdeling van BKA, plausibiliteit van de PFS en OS op bepaalde punten zoals gezien in de basecase analyse, switch naar een andere dosering. Met name de validatie van de klinische plausibiliteit is voor het Zorginstituut heel waardevol. Op basis hiervan is de gekozen distributie gewijzigd en heeft dit veel invloed op de uitkomsten van de analyse. Enkele punten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg en zorggebruik blijven wel staan. Daarnaast ontbreken ook de externe validatierapporten en de outputvalidatie.

## 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

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

### 2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 4 (Tabel 48). Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd  $\pm 20\%$  van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout. De PSA maakte gebruik van dezelfde ranges.

### 2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 5 (Tabel 48). Voor de PSA heeft de registratiehouder 1.000 simulaties gerund, op basis van een convergentieplot heeft de registratiehouder vastgesteld dat dit voldoende was om stabiele resultaten te produceren. De aangeleverde tabel in het dossier lijkt niet geheel overeen te komen met het model. Sommige parameters beschreven in de tabel worden niet meegenomen, terwijl andere parameters wel meegenomen niet terugkomen in het rapport. Het Zorginstituut verzoekt consistentie aan te brengen. De distributies van OS, PFS, TTTD zijn bijvoorbeeld wel meegenomen in het model (ook te zien in de resultaten van de DSA), maar deze variabelen (shape en scale) worden niet beschreven in de PSA. Het is voor het Zorginstituut op dit moment onduidelijk wat er exact gevarieerd wordt bij de distributies en verzoekt dit toe te lichten in het rapport. De registratiehouder heeft aan de DSA/PSA tabel toegevoegd dat het gaat om covariantiematrices. Daarnaast wordt de TTTD+switch niet meegenomen in de DSA en PSA. De TTTD+switch heeft registratiehouder toegevoegd aan de gevoeligheidsanalyses.

### 2.5.3 *Scenarioanalyses*

In de Tabel 37 met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan al verschillende scenarioanalyses genoemd. De registratiehouder heeft ook nog de volgende analyses uitgevoerd (

Tabel 38):



Tabel 38: Overzicht scenarioanalyses

Parameter	Base case	Scenario
1. Extrapolatie OS – teclistamab en BKA	Gamma	a) Weibull b) lognormaal (vorige basecase) c) individuele fit (weibull TEC; lognormaal BKA)
2. Extrapolatie PFS – teclistamab en BKA	Weibull	a) Gamma b) lognormaal (vorige basecase) c) individuele fit (weibull TEC; gen. Gamma BKA) d) individuele fit (lognormaal TEC; gen gamma BKA)
3. Extrapolatie TTTD – teclistamab en BKA	Weibull	a) Gamma b) lognormaal (vorige basecase)+ TTTD+switch gamma c) individuele fit (weibull TEC; gen. lognormaal BKA)
4. Switch teclistamab QW naar Q2W	TTTD+switch methode	Mediane <i>time-to-switch</i>
5. Tijdshorizon	40 jaar	10 (a), 20 (b) en 30 (c) jaar
6. Perspectief	Maatschappelijk	Gezondheidszorg
7. Percentage Pvd in BKA-arm	12% (PCd 50%)	a. 22% (PCd 40%) b. Verdeling per validatie HOVON 2022
8. Kosten – indirecte medische kosten gewonnen levensjaren geïnccludeerd	Geëxcludeerd	Geïnccludeerd
9. Vervolgbehandeling – type behandeling	NL behandeling mix op basis van MajesTEC-1 en LocoMMotion	100% cyclofosfamide
10. Utiliteiten – leeftijds-gerelateerde disutiliteit	Geëxcludeerd	Geïnccludeerd
11. Ziekteverzuim – langdurend (frictiemethode)	Geïnccludeerd	Geëxcludeerd
12. Mantelzorg – progressievrije gezondheidstoestand	1,55 uur	8 uur
13. ITC – weging	ATT-weging	ATC-weging
14. ITC - weging	ATT-weging	Naïeve (ongewogen) vergelijking
15. ITC – variabelen	15 variabelen	17 variabelen
16. Tijdsafhankelijke utiliteiten (progressievrije gezondheidstoestand)	Niet tijdsafhankelijk	tijdsafhankelijk
17. Utiliteit post-progressie	Op basis van MajesTEC-1	Op basis van ICARIA-MM (RRMM patiënten) (-0,11 t.o.v. PFS utiliteit)
18. Incidentie bijwerkingen BKA	Op basis van aparte SmPC's	Op basis van LocoMMotion
19. Disutiliteiten en kosten CRS+neurotoxiciteit	CRS en neurotoxiciteit samen	CRS en neurotoxiciteit gesplitst
20. Kosten comedatie	Geïnccludeerd	Geëxcludeerd
21. Duur vervolgbehandeling	Gebaseerd op MajesTEC-1 en LocoMMotion	Gebaseerd op Yong et al (4 maanden)

Het Zorginstituut mist op dit moment de volgende scenarioanalyses:

- Indirecte vergelijking: Om het effect van hiervan (alleen de variabelen met overlap) inzichtelijk te maken wil het Zorginstituut een scenario zien waarin alleen de variabelen worden meegenomen in de analyse waar overlap bij aanwezig is. Dit is niet aangeleverd door de registratiehouder
- Indirecte vergelijking: Om het effect van een andere methode op de uitkomst inzichtelijk te maken wil het Zorginstituut een scenario zien waarin wordt gekozen voor een multiple imputatie in plaats van een 'mode value'- en 'low risk' imputatie. Dit wordt in detail uitgelegd in paragraaf 2.1 onder de indirecte vergelijking. Er is geen scenarioanalyse aangeleverd maar in de basecase werd ook een multiple imputatie toegepast.
- Extrapolaties: het Zorginstituut had verschillende verzoeken voor scenario's voor PFS, OS en TTD, en TTD-switch. Door input van de HOVON zijn er voor PFS en OS conservatieve curves gekozen. Het Zorginstituut had verzocht vanwege de immaturiteit van de data om alle distributies mee te nemen om het effect inzichtelijk te maken, dit is door de registratiehouder niet gedaan. Enkele klinisch plausible distributies van BKA had het Zorginstituut wel graag in een scenario willen zien.
- TTTD+switch: Het is onduidelijk hoe deze switch in de klinische praktijk eruit gaat zien. Dit moet gevalideerd worden bij klinische experts. Om deze reden wil het Zorginstituut ook een scenarioanalyse zien waarin de switch niet wordt meegenomen en dat alle patiënten op een QW behandeling blijven. Dit is niet aangeleverd door de registratiehouder omdat zij het niet klinisch plausibel achten dat niemand switcht.
- Utiliteiten: er is niet gevarieerd met de utiliteiten op basis van andere bronnen om zo het effect daarvan op de uitkomsten van de analyse inzichtelijk te maken. Graag ziet het Zorginstituut dat een dergelijk scenario wordt toegevoegd. De registratiehouder heeft diverse scenarioanalyses toegevoegd (zie paragraaf 2.3.2)
- Utiliteiten: het lijkt gezien de tijdshorizon van het model zinvol om ook de utiliteiten leeftijdsafhankelijk te maken zoals gezien bij de disutiliteiten in een scenarioanalyse. Graag ziet het Zorginstituut dat in de scenarioanalyse zowel de utiliteiten als de disutiliteiten leeftijdsafhankelijk worden toegepast. De registratiehouder geeft aan dat gezien de leeftijd van de patiënten in de MajesTEC-1 studie gebruikt in het model, het niet noodzakelijk is om ook de disutiliteiten hier naar aan te passen. Dit is niet toegevoegd aan het dossier door de registratiehouder. Het Zorginstituut begrijpt deze redenatie niet omdat beide zaken in een scenarioanalyse zijn aangeleverd: leeftijdsgerelateerde utiliteiten (PFS gezondheidstoestand) en leeftijdsgerelateerde disutiliteiten).
- Kosten: Mogelijk kan in een scenarioanalyse het niet meenemen van deze productiviteitskosten worden getoetst. De registratiehouder heeft dit toegevoegd.

Het Zorginstituut mist een aantal scenarioanalyses aangaande de variatie van distributies rondom de extrapolatie van PFS, OS en TTTD voor beide armen en het niet meenemen van de switch naar een langer doseringsinterval. In de onderstaande

Tabel 39 maakt het Zorginstituut inzichtelijk welke scenarioanalyses het Zorginstituut mist en deze dienen te worden toegevoegd aan het dossier.

Tabel 39: Missende scenarioanalyses

Parameter	Huidige base case registratiehouder	Missende scenarioanalyses*
1. Extrapolatie OS – teclistamab en BKA	Gamma	Teclistamab: loglogistisch, exponentieel, Weibull, Gompertz BKA: exponentieel, Gompertz, Generaliseerde Gamma, Weibull, Lognormaal.
2. Extrapolatie PFS – teclistamab en BKA	Weibull	Teclistamab: exponentieel BKA: loglogistisch, gamma, lognormaal
3. Extrapolatie TTTD – teclistamab en BKA	Weibull	Teclistamab: exponentieel, gamma BKA: exponentieel, Gompertz, gamma
4. Switch van QW naar Q2W	Wel meegenomen	Niet meegenomen

\* In scenarioanalyses dient de basecase distributie van de desbetreffende arm (teclistamab OF BKA) aangehouden worden en de distributies van de andere arm hierop te variëren (en vice versa). Dit geldt voor OS, PFS, TTTD.

#### 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

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

De registratiehouder geeft aan dat de levensduur van het product werd vastgesteld op vijf jaar, d.w.z. de verwachting was dat binnen vijf jaar andere behandelingen (combinaties) teclistamab zouden hebben vervangen in de behandelsetting die binnen de reikwijdte van dit terugbetalingsdossier valt.

#### Discussie gevoeligheidsanalyses:

- Er is geen consistentie tussen het model en het rapport wat betreft de parameters in de DSA/PSA. Daarnaast is het onduidelijk hoe de distributies (OS, PFS, TTTD) zijn meegenomen in de PSA. De registratiehouder heeft aangegeven dat het gaat om covariantiematrices
- Het Zorginstituut mist nog enkele scenarioanalyses, deze zijn benoemd in 2.5.3.

## 3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

### 3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 40) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1,00 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

De registratiehouder heeft gebruikgemaakt van de iMTA Disease Burden Calculator (iDBC).<sup>[64]</sup> De volgende variabelen zijn ingevoerd:

- Gemiddelde leeftijd van de MajesTEC-1 patiëntenpopulatie: 63,9 jaar (afgerond naar 64)
- Mannelijk aandeel van MajesTEC-1: 58%
- Gemiddelde QALY's met de aandoening zonder nieuwe behandeling: 1,11 (niet-verdisconteerde QALY's van vergelijkende behandeling (LocoMMotion)).

Tabel 40: Berekening ziektelast van teclistamab voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair MM die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen (o.a. immunomodulerend middel, proteasoomremmer en anti-CD38-antilichaam) en die tijdens laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond

Resterende QALYs met standaard behandeling	1,11
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	17,28
Absoluut QALY verlies (fair innings)	16,17
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,94</b>

### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met teclistamab resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van standaardzorg (zie Tabel 41).

Door het model benaderde gemiddelde OS in de teclistamab-arm betrof verdisconteerd 2,65 jaar en 2,02 QALYs. De gemiddelde overleving in de standaardzorg arm betrof verdisconteerd 1,48 jaar en 1,09 QALYs. Een behandeling met teclistamab versus standaardzorg resulteerde in een incrementele QALY-winst van 0,93.

Tabel 41: Incrementele effecten van behandeling met teclistamab versus standaardzorg (BKA) (met en zonder discontering)

	teclistamab	Standaardzorg (BKA)	incrementeel
<b>Verdisconteerd (discontering 1,5%)</b>			
<b>Gewonnen levensjaren (LYG)</b>	<b>2,65</b>	<b>1,48</b>	<b>1,17</b>
Progressie-vrij	1,99	0,60	1,39
Post-Progressie	0,66	0,89	-0,22
<b>QALYs</b>	<b>2,02</b>	<b>1,09</b>	<b>0,93</b>
Progressie-vrij	1,58	0,47	1,10
Post-Progressie	0,47	0,63	-0,16
Disutiliteiten	-0,03	-0,01	-0,02
<b>Niet verdisconteerd</b>			

<b>Gewonnen levensjaren (LYG)</b>	<b>2,77</b>	<b>1,51</b>	<b>1,26</b>
Progressie-vrij	2,08	0,60	1,48
Post-Progressie	0,69	0,91	-0,22
<b>QALYs</b>	<b>2,11</b>	<b>1,11</b>	<b>1,00</b>
Progressie-vrij	1,65	0,48	1,17
Post-Progressie	0,49	0,65	-0,15
Disutiliteiten	-0,03	-0,01	-0,02

### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met teclistamab resulteert in € 184.016 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 42 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

De extra kosten worden voornamelijk gedreven door de geneesmiddelkosten van teclistamab. Daarnaast valt het op dat de vervolghandelingskosten voor teclistamab veel lager zijn dan bij standaardzorg, terwijl de gemiddelde tijd dat patiënten in de post-progressie toestand doorbrengen niet veel verschilt en de vervolghandelingen gelijk zijn tussen beide behandelarmen. Het percentage patiënten dat een vervolghandeling krijgt verschilt wel tussen beide armen, 65,8% na teclistamab en 73,0% na standaardzorg. Dit verschil is echter te klein om het verschil in de kosten te kunnen verklaren. De registratiehouder verklaart dat sommige patiënten in de teclistamab arm overlijden voordat ze progressie vertonen, in hogere aantallen vergeleken met de BKA arm. Het Zorginstituut heeft hier twijfels bij de klinische plausibiliteit van deze verklaring. Het verschil blijft onbegrijpelijk groot en de uitleg van de registratiehouder geeft voor het Zorginstituut geen verklaring waarom dit op deze manier is toegepast. Zo valt op te maken uit het model dat in de BKA arm 64% van de patiënten progressie ondervindt tegenover 26% in de teclistamab arm. Wat inhoudt dat bijna 75% van de patiënten op teclistamab komt te overlijden voordat de patiënten progressie hebben gehad. Het Zorginstituut heeft hierbij veel vraagtekens en dit lijkt klinisch niet plausibel. Dit punt moet daarom worden aangepast in het model. Daarnaast dient er een goede onderbouwing met literatuur te worden gegeven, eventueel met aanvulling van klinische experts, waarom patiënten in de teclistamab arm geen progressie ervaren en slechts 25% van de patiënten aan een vervolghandeling toekomt. Tot slot dient het model hierop aan te sluiten en aangepast worden.

Daarnaast kan het Zorginstituut ook niet goed verklaren waarom de niet-medische kosten voor BKA ruim €2.000 hoger uitvallen. De registratiehouder verklaart dat de grootste driver van het verschil tussen teclistamab en BKA van de niet-medische kosten samenhangt met de productiviteitsverliezen.

Tabel 42: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van teclistamab versus BKA, discontering 4%

	teclistamab	BKA	Incrementeel
<b>Progressie-vrij</b>			
Behandelkosten	€ 269.701	€ 69.482	€ 200.219
Toedieningskosten	€ 8.732	€ 2.202	€ 6.530
Monitoringskosten	€ 6.184	€ 1.950	€ 4.234
Kosten van AE's	€ 8.621	€ 2.137	€ 6.484
Niet-medische kosten	€ 8.029	€ 7.712	€ 318
<b>Post-progressie</b>			
Monitoringskosten	€ 1.696	€ 2.325	€ -629

Vervolgbehandelingskosten	€ 18.315	€ 49.168	€ -30.853
Kosten gerelateerd aan levensende	€ 3.210	€ 3.356	€ -146
Niet-medische kosten	€ 5.742	€ 7.882	€ -2.140
<b>Totale kosten (verdisconteerd)</b>	<b>€ 330.231</b>	<b>€ 146.215</b>	<b>€ 184.016</b>
<b>Totale kosten (niet verdisconteerd)</b>	<b>€ 351.490</b>	<b>€ 149.695</b>	<b>€ 201.795</b>

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 157.232 per gewonnen levensjaar en € 198.176 per gewonnen QALY ten opzichte van BKA (zie Tabel 43).

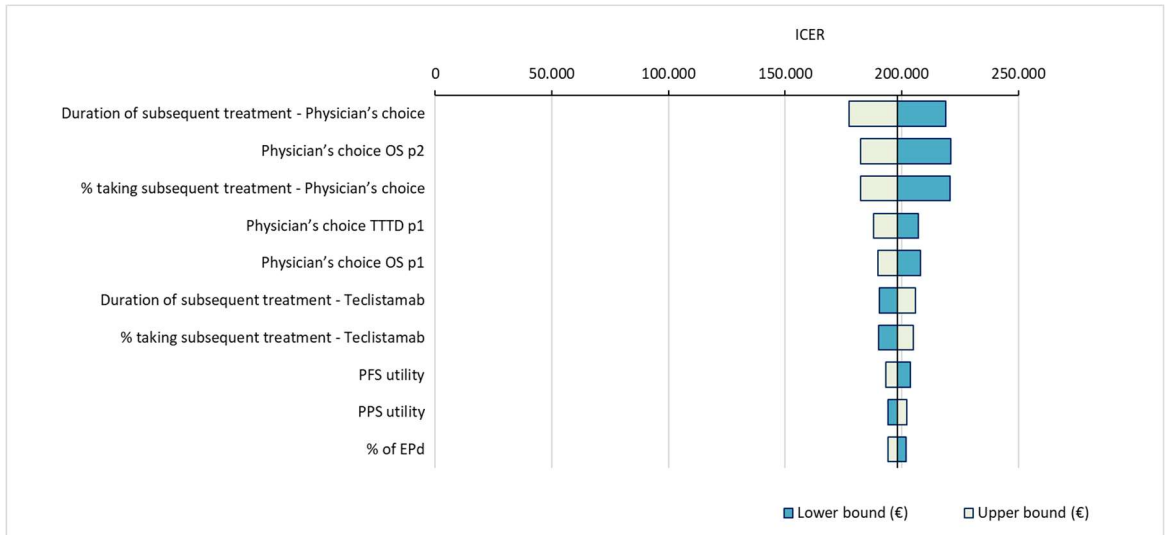
Tabel 43: Incrementele kosteneffectiviteit van teclistamab versus standaardzorg (BKA) (verdisconteerd)

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 157.232 /gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 198.176/gewonnen QALY

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

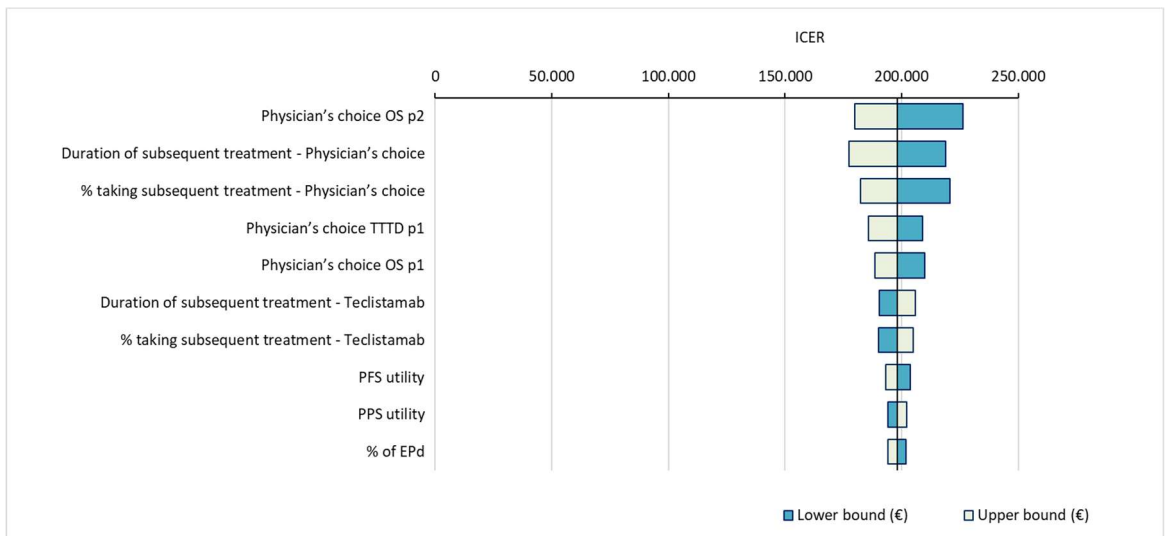
#### 3.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 22 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De ICER is het meest gevoelig voor de onzekerheid rondom de BKA inputs, waaronder de duur van de vervolgbehandeling, met een ICER-waarde tussen de € 177.412 en € 218.941 per QALY. Ook de parameters van de geselecteerde OS curve hebben veel invloed op de ICER.



Figuur 22: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

De registratiehouder heeft de DSA ook uitgevoerd waarbij de inputparameters is gebaseerd op de indirecte vergelijking met de ATT-weging in plaats van sATT. De registratiehouder verklaart dat er een kleine verschuiving is te zien in vergelijking met de sATT-gewogen DSA, met een kleine impact op de ICER-range.

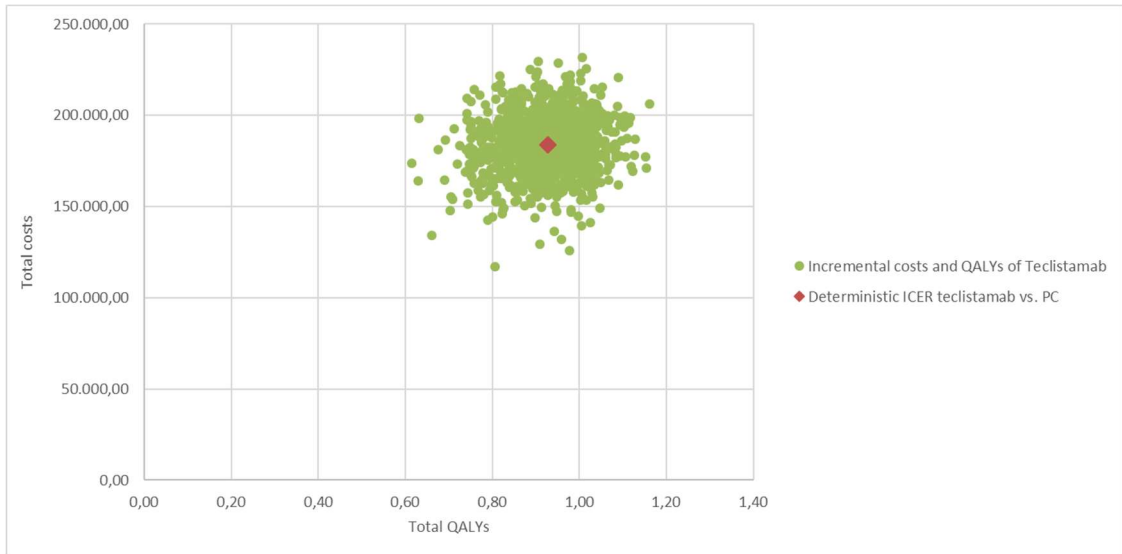


Figuur 23 Tornado-diagram van de DSA, ATT-weging, gerapporteerd door de registratiehouder

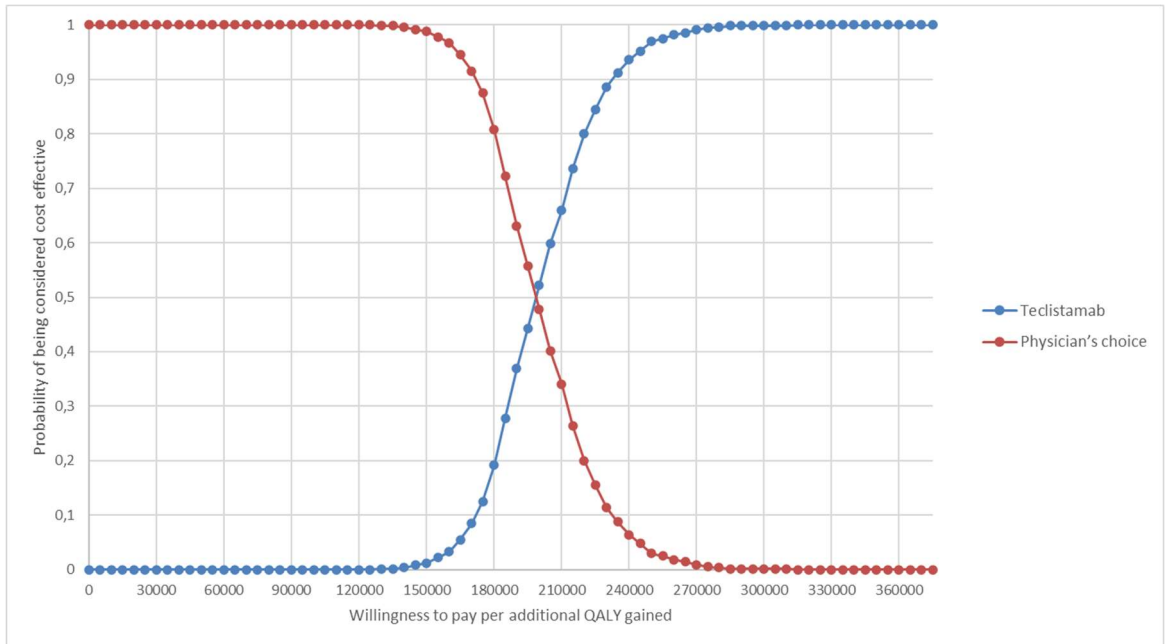
### 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 24 en Figuur 25 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van standaardzorg weer. De ICER op basis van 1.000 simulaties is €199.051 per gewonnen QALY (verdisconteerd). Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat teclistamab kosteneffectief is 0%.





Figuur 24: Incrementele kosten en effecten van teclistamab ten opzichte van standaardzorg (BKA): PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 25: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen teclistamab en standaardzorg (BKA) (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).

De registratierouder heeft de PSA ook uitgevoerd waarbij de ATT-weging op de indirecte vergelijking is toegepast in plaats van de sATT-weging. De gemiddelde PSA ICER is € 199.227 per gewonnen QALY (verdisconteerd). Dit is een verschil van 0,09% ten opzichte van de gemiddelde ICER van de PSA met de sATT-weging (€ 199.051).

### 3.5.3 Scenarioanalyses

In Tabel 44 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratierouder. Het scenario met de grootste impact op de ICER is als de lognormale extrapolatie voor OS wordt gekozen (-47%). Scenario's die ook een grote impact hadden op de ICER waren onder meer de OS extrapolatie met Weibull voor teclistamab en lognormaal voor BKA (+21%), de keuze voor lognormale TTD curve, waarbij voor de TTTD switch werd gekozen

(+20), 100% cyclofosfamide als vervolgbehandeling (+17%), ITC op basis van ATC weging (-13%) en ITC op basis van naïeve vergelijking (+13%).

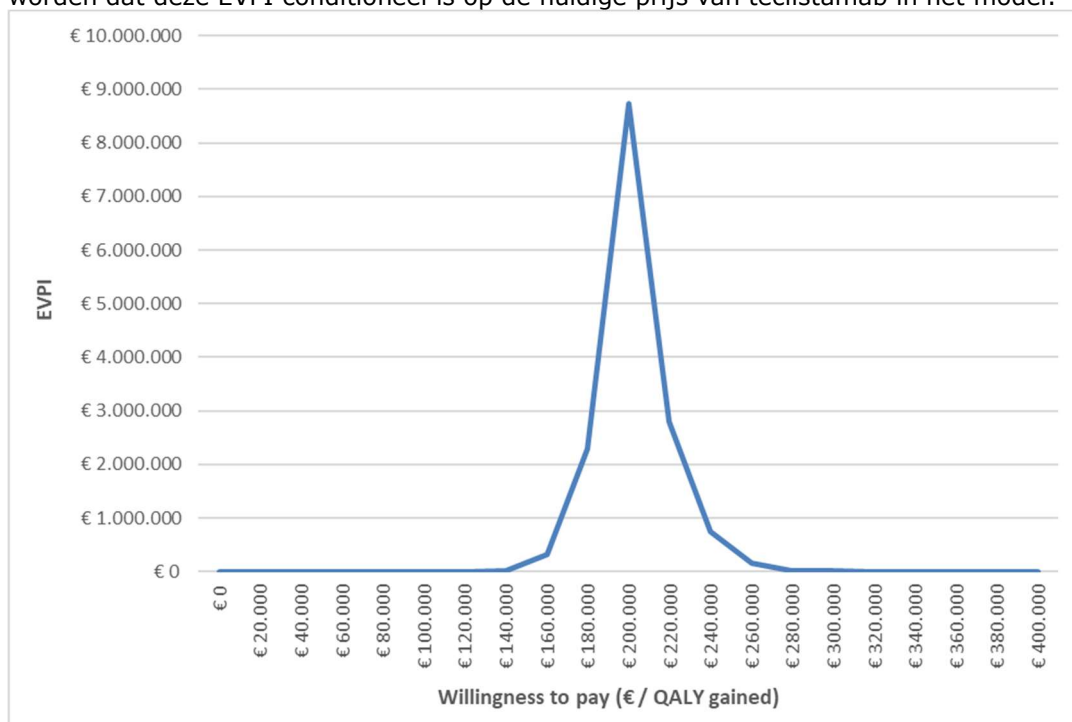
Tabel 44: Resultaten scenarioanalyses

Scenario	ICER (€ per gewonnen QALY)	ICER (€ per gewonnen levensjaar)
<i>Base case</i>	€198.176	€157.232
Extrapolatie OS – teclistamab en BKA – Weibull	€182.196	€143.251
Extrapolatie OS – teclistamab en BKA – lognormaal	€105.143	€78.712
Extrapolatie OS – teclistamab (Weibull) en BKA (lognormaal)	€240.649	€196.310
Extrapolatie PFS – teclistamab en BKA –gamma	€204.513	€159.939
Extrapolatie PFS – teclistamab en BKA – lognormaal	€194.803	€156.838
Extrapolatie PFS – teclistamab (Weibull) en BKA (gen. Gamma)	€205.262	€161.257
Extrapolatie PFS – teclistamab (lognormaal) en BKA (gen. Gamma)	€199.882	€159.735
Extrapolatie TTTD – teclistamab en BKA – gamma	€ 187.344	€148.638
Extrapolatie TTTD – teclistamab (Weibull) en BKA (lognormaal)	€ 199.908	€158.606
Extrapolatie TTTD– teclistamab en BKA – lognormaal Extrapolatie TTTD +switch –gamma	€238.332	€189.092
Switch teclistamab QW naar Q2W – Mediane <i>time-to-switch</i>	€206.948	€164.192
Tijdshorizon – 10 jaar	€210.114	€166.767
Tijdshorizon – 20 jaar	€198.582	€157.555
Tijdshorizon – 30 jaar	€198.188	€157.242
Perspectief - Gezondheidszorg	€200.139	€158.790
Hoger PVd percentage in BKA-arm (22%, PCd 40%)	€197.429	€156.640
Verdeling originele indiening	€196.820	€156.157
Kosten – indirecte medische kosten gewonnen levensjaren geïnccludeerd	€206.825	€164.094
Vervolgbehandeling – 100% cyclofosfamide	€231.360	€183.561
Utiliteiten – leeftijds gerelateerde disutiliteit – geïnccludeerd	€ 115.846	€ 91.498
Ziekteverzuim – langdurig (frictiemethode) geëxcludeerd	€199.810	€158.529
Mantelzorg – progressievrije gezondheidstoestand – 8 uur	€204.905	€162.571

ITC – ATC weging	€171.966	€135.001
ITC - Naïeve (ongewogen) vergelijking	€223.734	€179.521
ITC – 17 variabelen	€197.266	€155.970
Tijdsafhankelijke utiliteiten (progressievrije gezondheidstoestand)	€190.564	€157.232
Utiliteit post-progressie (op basis van ICARIA-MM, SMC indiening isatuximab)	€196.820	€157.232
Incidentie bijwerkingen BKA – op basis van LocoMMotion	€198.152	€157.068
Disutiliteiten en kosten CRS+neurotoxiciteit gesplit	€209.558	€166.243
Kosten comedicatie geëxcludeerd (BKA arm)	€198.431	€157.435
Duur vervolgbehandeling aangepast (4 maanden)	€218.668	€173.490

### 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat teclistamab bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY kosteneffectief is 0% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (*Expected Value of Perfect Information; EVPI*) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor teclistamab bedraagt de populatie EVPI €8.738.742 (Figuur 26). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een klein risico om een verkeerde beslissing te nemen. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van teclistamab. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid) en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van teclistamab in het model.



Figuur 26: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve

## 4 Discussie en Conclusies

### Discussie

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

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het valt op dat de vervolghandelingskosten voor teclistamab veel lager zijn dan bij standaardzorg, terwijl de gemiddelde tijd dat patiënten in de post-progressie toestand doorbrengen zelfs lager is in de teclistamab arm dan in de standaardzorg en de vervolghandelingskosten gelijk zijn tussen beide behandelarmen. Het percentage patiënten dat een vervolghandeling krijgt verschilt wel tussen beide armen, 65,8% na teclistamab en 73,0% na standaardzorg. Dit verschil is echter te klein om het verschil in de kosten te kunnen verklaren. De registratiehouder geeft aan dat in de teclistamab arm in hogere aantallen patiënten overlijden voordat ze progressie vertonen vergeleken met de BKA arm. Deze patiënten zullen dus geen vervolghandeling ondergaan. De uitleg van de registratiehouder geeft voor het Zorginstituut geen verklaring waarom dit op deze manier is toegepast. Zo valt op te maken uit het model dat in de BKA arm 64% van de patiënten progressie ondervindt tegenover 26% in de teclistamab arm. Wat inhoudt dat bijna 75% van de patiënten op teclistamab komt te overlijden voordat de patiënten progressie hebben gehad. Het Zorginstituut heeft hierbij veel vraagtekens en dit lijkt klinisch niet plausibel. Dit punt moet daarom worden aangepast in het model. Daarnaast dient er een goede onderbouwing met literatuur te worden gegeven, eventueel met aanvulling van klinische experts, waarom patiënten in de teclistamab arm geen progressie ervaren en slechts 25% van de patiënten aan een vervolghandeling toekomt. . Daarnaast is de verwachting dat de patiënten na behandeling met teclistamab als vervolghandeling de BKA krijgen in de volgende lijn. Het lijkt niet klinisch plausibel dat er geen verschil in de vervolghandelingskosten zit tussen teclistamab en BKA. Het is de verwachting dat BKA een goede afspiegeling is van de vervolghandeling voor de teclistamab arm. Dit moet daarom worden gevalideerd bij een klinische expert, daarnaast wil het Zorginstituut de basecase zien waarin de BKA kosten worden meegenomen als de vervolghandeling voor de teclistamab arm. In een scenarioanalyse kan het huidige uitgangspunt meegenomen worden. Daarnaast zorgt het loskoppelen van de kosten en duur van de behandeling voor een niet informatieve sensitiviteitsanalyse.
- Het Zorginstituut heeft openstaande vragen over het meenemen van de switch naar Q2W in het model. Het Zorginstituut merkt op dat de mediane tijd van QW naar Q2W langer is dan de mediane behandelduur met teclistamab. De registratiehouder heeft het clinical study report (CSR) van de MajesTEC-1 aangeleverd, maar verder geen uitleg over de switch gegeven en blijft er veel onduidelijk. Daarnaast is het onduidelijk hoe de TTTD-switch wordt meegenomen in het model, waarbij het model ook niet transparant is. Het Zorginstituut is van mening dat er onvoldoende uitleg is gegeven hoe de switch precies is toegepast in het model. Daarnaast valt het op dat variatie van het percentage patiënten met een switch een substantiële impact heeft op de uitkomst van de analyse. Het Zorginstituut begrijpt niet hoe dit kan, aangezien de mediane tijd tot switch langer is dan de mediane behandelduur.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking. Het Zorginstituut heeft daarnaast nog een aantal openstaande discussiepunten over de indirecte vergelijking welke voornamelijk betrekking hebben op de matching. Ondanks dat een aantal vragen

beantwoord zijn, staan er ook nog een aantal punten open. Zo worden verschillende groepen variabelen samengenomen in het wegingsproces; terwijl er voor sommige variabelen geen overlap te vinden is. Het gevraagde scenario waarbij enkel de patiënten met overlappende variabelen worden meegenomen is niet aangeleverd door de registratiehouder. Het Zorginstituut heeft door het ontbreken van de resultaten met de overlappende populatie gebrek aan vertrouwen in de uitkomsten van de indirecte vergelijking die gebruikt worden in de farmaco-economische analyse. Ook zijn er nog veel onbeantwoorde vragen over de imputatie van de missende waarden van de prognostische factoren. De "low risk" methode vindt het Zorginstituut risicovol, omdat niet aangetoond kan worden dat de prognostische waarde hiervan hetzelfde is in de twee verschillende studies. Zoals eerder aangegeven heeft het Zorginstituut de voorkeur voor multipel imputatie. De registratiehouder heeft echter onvoldoende gegevens aangeleverd om te laten zien dat "low risk" en multiple imputatie weinig invloed op de resultaten zal hebben. Het Zorginstituut is niet overtuigd over het gebruik van de "low risk" imputatie. Daarnaast is het voor het Zorginstituut niet transparant of de patiëntkarakteristieken in beide armen gelijk zijn; door de weergave van karakteristieken in groeperingen. Zie paragraaf 2.1 in het rapport voor een gedetailleerde beschrijving.

- De registratiehouder had in eerste instantie een scenarioanalyse toegevoegd waarin een relatieve dosis intensiteit (RDI) voor teclistamab werd meegenomen. Het Zorginstituut vond dat niet informatief omdat het ook op de vergelijkende behandeling moet worden toegepast. De registratiehouder heeft aangegeven dat er in de LocoMMotion geen RDI beschikbaar is en dat het scenario om deze reden is verwijderd. Het Zorginstituut is van mening dat deze informatie ook uit de literatuur gehaald kan worden, en acht daarmee de onderbouwing van de registratiehouder onvoldoende. Echter wordt er in het model in de basecase nog steeds gerekend met de switch (QW – Q2W). Het Zorginstituut vindt deze discrepantie onacceptabel, waarin voor teclistamab wel een verlaging van het doseringsinterval wordt meegenomen, maar geen doseringsverlaging of verlaging van doseringsintervallen van BKA wordt meegenomen.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- De extrapolatie van de OS van teclistamab vindt plaats op basis van immature data, wat maakt dat de lange termijn extrapolaties erg onzeker zijn.
- De registratiehouder heeft geen vergelijking gemaakt met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Dit brengt onzekerheid mee met de vertaling naar de Nederlandse klinische praktijk. Het Zorginstituut merkt op dat de leeftijd in de MajesTEC-1 lager is dan in de LocoMMotion en in IKNL data. De registratiehouder heeft dit niet benoemd. Het Zorginstituut vindt dat de registratiehouder de leeftijd moet variëren in een scenarioanalyse om deze impact op de uitkomst inzichtelijk te maken. Daarnaast verzoekt het Zorginstituut om wel een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie toe te voegen aan tabel 2 op de punten waar wél informatie over beschikbaar is.
- De registratiehouder stelt dat in OS, PFS en TTTD de PH assumptie standhoudt. Het Zorginstituut is het niet eens met deze redenatie. Het Zorginstituut kan zich ook niet vinden in het baseren van keuze voor de extrapolaties dienen op de gecombineerde AIC/BIC. Dit moet worden aangepast. Zie paragraaf 2.3.1 voor een gedetailleerde beschrijving. Ook had het Zorginstituut gevraagd om meerdere scenario's van de OS curve, vanwege de immature data en een scenario waarbij de TTTD+switch niet werd meegenomen. Dit is beiden niet meegenomen door de registratiehouder, waardoor het effect op de uitkomsten niet inzichtelijk is gemaakt. Verschillende scenario's met betrekking tot de overlevingscurves (beschreven in 2.3.1) dienen toegevoegd te worden aan de analyse.
- Het Zorginstituut vraagt zich af waarom de frictieperiode optreedt na progressie op teclistamab en BKA in deze setting (4e lijn), en waarom dit niet eerder optreedt in eerdere behandelingen. De registratiehouder heeft onvoldoende onderbouwing gegeven waarom MM patiënten in de vierde lijn nog de frictieperiode zouden doormaken. Het Zorginstituut is van mening dat de productiviteitskosten niet meegenomen hadden moeten worden in de basecase. Dit moet worden aangepast door de registratiehouder. In een scenarioanalyse kunnen deze productiviteitsverliezen worden meegenomen.

## **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse niet gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Zo bestaat er nog steeds veel onzekerheid rondom de indirecte vergelijking, wat met name gericht is op de matching van de twee cohorten en de imputatie van missende waarden. Daarnaast is de switch naar een lagere doseerfrequentie en de vervolghandlingskosten onvoldoende uitgewerkt waardoor veel vragen en kritiepunten zijn blijven staan. Ook ontbreken er diverse scenarioanalyses waaronder de variatie van de distributies van de extrapolaties. Gezien de immaturiteit van de OS gegevens maakt dit de uitkomsten van de extrapolaties onzeker. De overige kritiepunten hebben betrekking op het ontbreken van een vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie, de interpretatie en toepassing van de PH assumptie, toepassing van de RDI en het meenemen van de productiviteitsverliezen. Door deze punten heeft het Zorginstituut niet voldoende vertrouwen heeft in de huidige farmaco-economische analyse met de bijbehorende uitkomsten. In het rapport worden de kritiepunten in meer detail besproken.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*

## 5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van productkenmerken teclistamab (Tecvayli). 2022.
2. EMA (2023). EPAR teclistamab. 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>.
3. Canada's Drug and Health Technology Agency (2021). CADTH Reimbursement Recommendation (Draft): Idecabtagene vicleucel (Abecma). from <https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/PG0240%20Abecma%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20June%2017%2C%202021.pdf>.
4. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Review Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti). Canadian Journal of Health Technologies 2023; 3.
5. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Review - Idecabtagene Vicleucel (Abecma). Canadian Journal of Health Technologies 2022; 2.
6. Institute for Clinical and Economic Review (2020). Anti B-Cell Maturation Antigen CAR T-cell and Antibody Drug Conjugate Therapy for Heavily Pre-Treated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Modeling Analysis Plan. from <https://osf.io/vtjda>.
7. Institute for Clinical and Economic Review (2021). Anti B-Cell Maturation Antigen CAR T-cell and Antibody Drug Conjugate Therapy for Heavily Pre-Treated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Final Report. from [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Multiple-Myeloma\\_Final-Report\\_Update\\_09102021.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Multiple-Myeloma_Final-Report_Update_09102021.pdf).
8. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2021). Public Summary Document for Selinexor (Fifth Line and Beyond). from <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/selinexor-TCR-PR-MM-psd-july-2021.docx>.
9. Nikolaou A, Ambavane A, Shah A, et al. Belantamab mafodotin for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in heavily pretreated patients: a US cost-effectiveness analysis. Expert Review of Hematology 2021; 14: 1137-45.
10. Kansagra AR, P, Kaur G, Trivedi J, et al. (2021). Cost Effectiveness Comparison Of Belantamab Mafodotin And Selinexor In Relapsed Refractory Multiple Myeloma. European Hematology Association Virtual Congress.
11. Yamamoto C, Minakata D, Yokoyama D, et al. Cost-Effectiveness of Anti-BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Transplant Cell Ther 2024; 30: 118.e1-.e15.
12. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2022; 387: 495-505.
13. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2022; 387: 495-505.
14. Zorginstituut Nederland. Notulen Multiple Myeloom scoping HOVON - Hematon - NFK - Zorginstituut Nederland 2024.
15. Janssen. validatie sessie HOVON myeloom werkgroep augustus 2022 2022.
16. Janssen Research & Development LLC. Study Report. A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. LocoMMotion 2023.
17. IKNL. Cijfers per maligniteit - Multipel Myeloom Retrieved 14-06, 2024, from <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mm>.
18. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia 2022; 36: 1371-6.
19. Moreau P, Mateos M-V, Gonzalez Garcia ME, et al. Comparative Effectiveness of Teclistamab Versus Real-World Physician's Choice of Therapy in LocoMMotion and MoMMent in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Advances in Therapy 2023.
20. Weisel K, María-Victoria M, Maria EGG, et al. (2023). Standard of Care Outcomes in the Last 3 Years in Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma:

- The First Pooled Analysis of LocoMMotion and MoMMent Trials. International Myeloma Society, Athens.
21. Phillippo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE 2016.
  22. Faria R, Hernandez Alava M, Manca A, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 17: THE USE OF OBSERVATIONAL DATA TO INFORM ESTIMATES OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN TECHNOLOGY APPRAISAL: METHODS FOR COMPARATIVE INDIVIDUAL PATIENT DATA 2015.
  23. Janssen Research & Development L. ECA Report. Adjusted comparison of teclistamab in MajesTEC-1 versus real-world physician's choice in LocoMMotion for the treatment of patients with multiple myeloma with prior exposure to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody. 2023.
  24. Janssen Research & Development. ECA Report: Adjusted comparison of teclistamab in MajesTEC-1 versus real-world physician's choice in LocoMMotion and MoMMent for the treatment of patients with multiple myeloma with prior exposure to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody 2023.
  25. Janssen. Comparative analyses of Teclistamab (MajesTEC-1 –datacut Jan 2023) vs LocoMMotion (datacut Oct 2022 with correction on EMD –Median Follow-up 26.4 months) (Powerpoint presentation) 2023.
  26. Janssen Research & Development LLC. Abbreviated Clinical Study Report. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. MajesTEC-1. 2023.
  27. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making* 2013; 33: 743-54.
  28. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33: 2266-75.
  29. Elsadat A, Zalin-Miller A, Knott C, et al. A registry study of relapsed or refractory multiple myeloma pre-exposed to three or more prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and CD38-targeted monoclonal antibody therapy in England. *EJHaem* 2021; 2: 493-7.
  30. Haeffliger B, Diels J, Ghilotti F, et al. (2021). Baseline characteristics and survival outcomes of patients with tri-exposed multiple myeloma in a German registry. EHA.
  31. Scottisch Medicines Consortium. Isatuximab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Sarclisa®). 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
  32. Bacelar M, Cooper C, Hyde C, et al. (2014). The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Matrix and Peninsula Technology Assessment Group 2014. from <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag452/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2>.
  33. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 683-90.
  34. Hettle R, Corbett M, Hinde S, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess* 2017; 21: 1-204.
  35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies - Technology appraisal guidance [TA559]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>.
  36. National Health Service Dudley Joint Medicines Formulary. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma - NICE TAG TA510. from <https://www.dudleyformulary.nhs.uk/formulary/834/daratumumab-monotherapy-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-nice-tag-ta510>.
  37. Rognoni C, Armeni P, Tarricone R, et al. Cost-benefit Analysis in Health Care: The Case of Bariatric Surgery Compared With Diet. *Clinical therapeutics* 2020; 42: 60-75. e7.



38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma - Technology appraisal guidance [TA573]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/TA573>.
39. G standaard. Z-Index december 2023 2023.
40. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anti-cancer drugs* 2018; 29: 791-801.
41. Maastricht Universitair Medisch Centrum (2024). Hematologie: carfilzomib - dexamethason (toediening 2 keer per week). Retrieved 19 april, 2024, from <https://info.mumc.nl/pub-1199>.
42. Medisch Spectrum Twente. Behandeling met Carfilzomib - Dexamethason. Retrieved 19 april, 2024, from <https://www.mst.nl/dbs/folder/270aa969-72cd-4577-b803-3030c55e7dbc>.
43. Leiden Universitair Medisch Centrum. Car/Len/Dex (Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethason). from <https://www.lumc.nl/siteassets/over-het-lumc/afdelingen/hematologie/hematologiekapper/oncologie/Kuren/CLD.pdf>.
44. Maastricht Universitair Medisch Centrum (2023). Hematologie: elotuzumab - pomalidomide - dexamethason. Retrieved 19 april, 2024, from <https://info.mumc.nl/pub-1138>.
45. Maastricht Universitair Medisch Centrum (2023). Hematologie: elotuzumab - lenalidomide - dexamethason. Retrieved 19 april, 2024, from <https://info.mumc.nl/pub-773>.
46. Medisch Spectrum Twente. Behandeling met Elotuzumab – Pomalidomide - Dexamethason. Retrieved 19 april, 2024, from <https://www.mst.nl/dbs/folder/f0098412-0bbd-4fbd-9bfd-89b90e66a7ab>.
47. HOVON werkgroep multipel myeloom. Richtlijn behandeling multipel myeloom 2021 2021.
48. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology* 2016; 175: 252-64.
49. Hakkaart-van Roijen L, v.d. Linden N, Bouwmans CAM, et al. Richtlijn voor het uitvoeren van economisch evaluaties in de gezondheidszorg (verdiepingsmodule: Kostenhandleiding) 2016.
50. Zorginstituut Nederland (2022). Pakketadvies sluisgeneesmiddel ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) voor de behandeling van multipel myeloom.
51. G standaard. Z-index april 2024 2024.
52. Bouwmans C, Janssen J, Huijgens P, et al. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of medical economics* 2009; 12: 164-9.
53. Campone M, Yang H, Faust E, et al. Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe. *Journal of medical economics* 2014; 17: 837-45.
54. Wehler E, Zhao Z, Bilir SP, et al. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. *The European Journal of Health Economics* 2017; 18: 49-58.
55. Rozenbaum MH, Mangen M-JJ, Huijts SM, et al. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine* 2015; 33: 3193-9.
56. Mickisch G, Gore M, Escudier B, et al. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- $\alpha$  2a compared with sunitinib. *British journal of cancer* 2010; 102: 80-6.
57. Koster-Brouwer ME, Klein Klouwenberg P, Pasma W, et al. Critical care management of severe sepsis and septic shock: a cost-analysis. *Netherlands Journal of Critical Care* 2016; 24: 12-8.
58. Bekelman JE, Halpern SD, Blankart CR, et al. Comparison of site of death, health care utilization, and hospital expenditures for patients dying with cancer in 7 developed countries. *Jama* 2016; 315: 272-83.
59. Rifkin RM, Bell JA, DasMahapatra P, et al. Treatment Satisfaction and Burden of Illness in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *PharmacoEconomics-open* 2019: 1-11.

60. Hsu T, Loscalzo M, Ramani R, et al. Factors associated with high burden in caregivers of older adults with cancer. *Cancer* 2014; 120: 2927-35.
61. Bennink C, Brink M, Duijts SFA, et al. Changes in income and employment after diagnosis among patients with multiple myeloma in The Netherlands. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024.
62. CBS Statline. Vacatures; SBI 2008; naar economische activiteit en bedrijfsgrootte. 2023.
63. CBS Statline (2022). Werkzame beroepsbevolking; arbeidsduur. 17-5-2022. from <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/82647NED/table?dl=BB64>.
64. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
65. Black A (2020). Out of Specification Advanced THERapy Medicinal Products - Guidance for Healthcare Organisations. from <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/02/Out-of-Specification-Advanced-Therapy-Medicinal-Products-V1.2-March-2020.pdf>.
66. CBS Statline (2022, 17-5-2022). Arbeidsdeelname; kerncijfers. from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82309NED/table?dl=56E36>.

# Bijlage 1: Klinische studies

Tabel 45: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

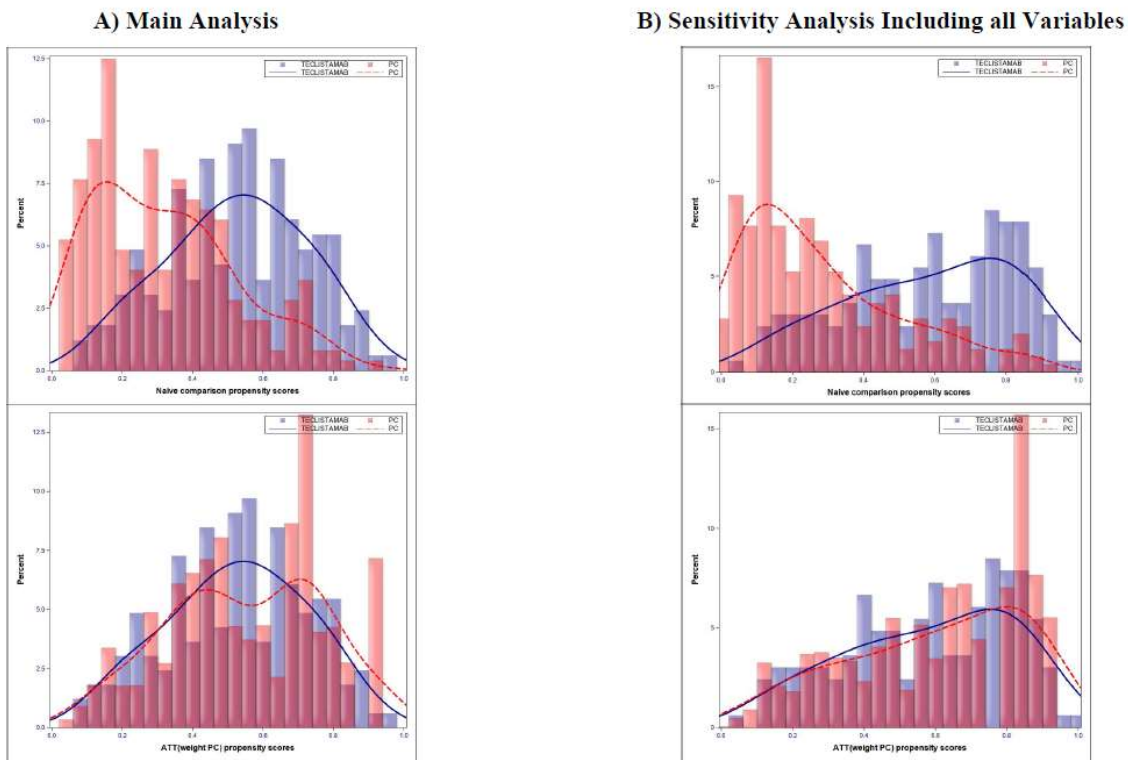
1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Moreau et al 2022 (MajesTEC-1 studie) <sup>[12]</sup>	Single arm, fase I/II multicenter, open-label studie	N = 165	Med. 64 jaar, ECOG 0-1, mediane behandellijn: 5, 100% triple class exposed	Teclistamab (opstartdosis en onderhoud) Geen controle behandeling	DCO januari 2023 FU 22,8 maanden	Primair: ORR Secundair: duur respons, soort respons, PFS, OS, veiligheid, patient reported outcomes, PK, en immunogeniciteit
Mateos et al. 2022 (LocoMMotion) <sup>[18]</sup>	Prospectieve multinationale observatieve studie	N = 248	Med. 68 jaar, ECOG?, mediane behandellijn: 4, 100% triple class exposed	Standaardzorg (behandeling naar keuze van de behandelende arts, waarvan carfilzomib-dexamethason, cyclofosfamide-dexamethason, pomalidomide, dexamethason-pomalidomide en dexamethason-ixazomib-lenalidomide de meest toegepaste behandelregimes waren.)	DCO oktober 2022 FU 26,4 maanden	Primaire: ORR Secundaire: soort respons, duur respons, tijd tot volgende behandeling, tijd tot respons, PFS, OS, veiligheid en patient reported outcomes

## Bijlage 2: Tabellen en figuren indirecte vergelijkingen

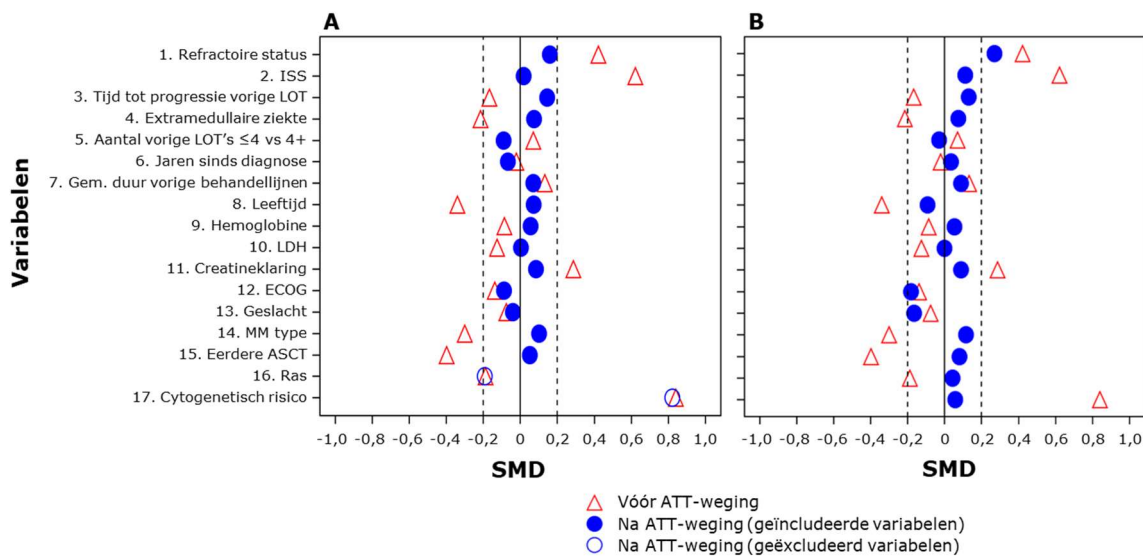
Tabel 46: Overzicht van de balans tussen de groepen op baseline karakteristieken voor en na ATT-weging

Variabele	Categorieën	Geobserveerd (vóór ATT-weging)			Na ATT weging- Hoofdanalyse		Na ATT weging- Sensitiviteitsanalyse	
		MajesTE C-1 (N=165)	BKA Cohort (N=248)	SM D	BKA Cohort (N=248)	SMD	BKA Cohort (N=248)	SMD
Refractaire status <sup>1</sup>	≤ Dubbel refractair <sup>2</sup>	37 (22,4)	66 (26,6)	0,4 22	52 (20,9)	0,159	55 (22,2)	0,270
	Triple refractair <sup>3</sup>	20 (12,1)	61 (24,6)		30 (12,1)		43 (13,0)	
	Quad refractair <sup>4</sup>	58 (35,2)	79 (31,9)		74 (29,6)		60 (24,1)	
	Penta refractair <sup>5</sup>	50 (30,3)	42 (16,9)		93 (37,3)		101 (40,6)	
ISS stadium	I	87 (52,7)	80 (32,3)	0,6 20	132 (53,4)	0,018	118 (47,8)	0,111
	II	58 (35,2)	77 (31,0)		87 (35,1)		100 (40,4)	
	III	20 (12,1)	91 (36,7)		29 (11,6)		29 (11,8)	
Tijd tot progressie op laatste behandeling	<3 maanden	50 (30,3)	57 (23,0)	- 0,1	92 (37,1)	0,145	90 (36,4)	0,130
	≥3 maanden	115 (69,7)	191 (77,0)	66	156 (62,9)		158 (63,6)	
Extramedullaire plasmacytomen <sup>6</sup>	Ja	28 (17,0)	24 (9,7)	- 0,2	49 (19,8)	0,074	49 (19,8)	0,074
	Nee	137 (83,0)	224 (90,3)	16	199 (80,2)		119 (80,2)	
Aantal eerdere behandellijnen	≤4	78 (47,3)	126 (50,8)	0,0 71	106 (42,8)	-0,090	113 (45,7)	-0,031
	>4	87 (52,7)	122 (49,2)		142 (57,2)		135 (54,3)	
Aantal jaar sinds MM diagnose	<6	81 (49,1)	119 (48,0)	- 0,0	113 (45,7)	-0,068	126 (50,9)	0,035
	≥6	84 (50,9)	129 (52,0)	22	135 (54,3)		122 (49,1)	
Gemiddelde duur van eerdere behandellijnen (maanden)	<10	41 (24,8)	55 (22,2)	0,1 32	68 (27,5)	0,071	63 (25,4)	0,089
	10-14	51 (30,9)	67 (27,0)		70 (28,3)		67 (27,0)	
	≥15	73 (44,2)	126 (50,8)		110 (44,2)		118 (47,6)	
Leeftijd	<65	86 (52,1)	88 (35,5)	- 0,3	138 (55,7)	0,071	118 (47,6)	-0,092
	≥65	79 (47,9)	160 (64,5)	40	110 (44,3)		130 (52,4)	

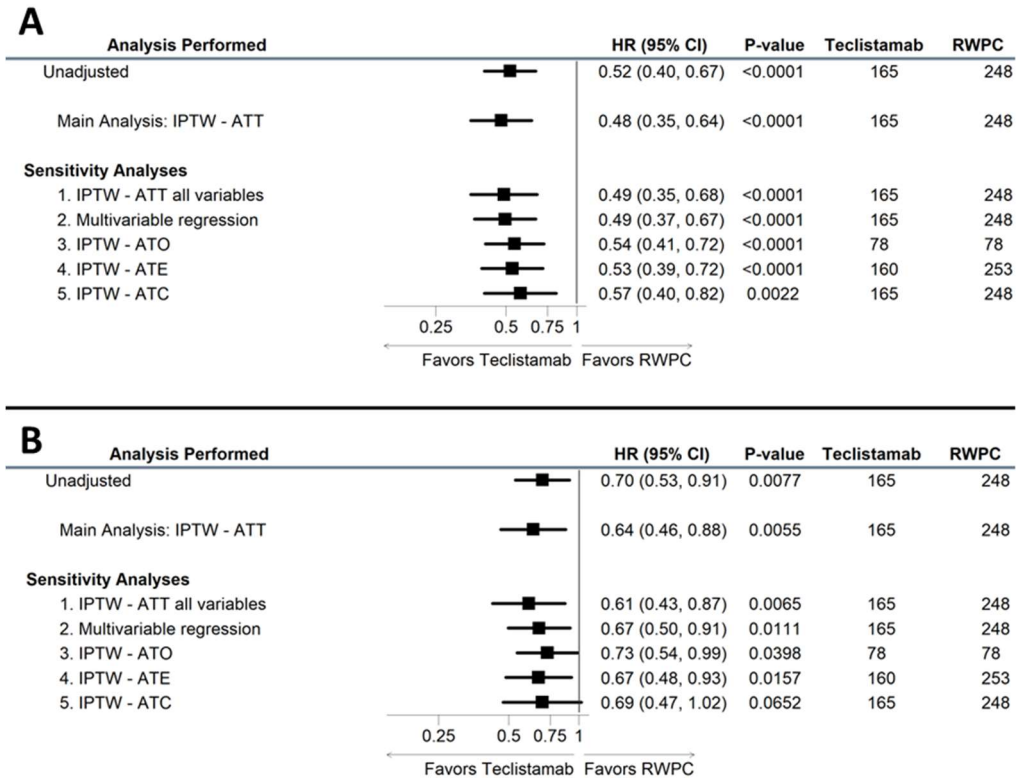
Hemoglobine (g/dL)	<12	123 (74,5)	177 (71,4)	- 0,086	192 (77,5)	0,055	192 (77,5)	0,054
	≥12	42 (25,5)	71 (28,6)		56 (22,5)		56 (22,5)	
LDH niveau (eenheden/L)	<280	123 (74,5)	171 (69,0)	- 0,125	185 (74,7)	0,004	185 (74,5)	-0,001
	≥280	42 (25,5)	77 (31,0)		63 (25,3)		63 (25,5)	
Kreatinine klaring	<60	44 (26,7)	99 (39,9)	0,286	65 (26,3)	0,085	70 (28,0)	0,089
	60<90	73 (44,2)	87 (35,1)		101 (40,9)		116 (46,8)	
	≥90	48 (29,1)	62 (25,0)		81 (32,8)		62 (25,1)	
ECOG status	0	55 (33,3)	67 (27,0)	- 0,138	73 (29,3)	-0,088	62 (25,2)	-0,181
	1-2	110 (66,7)	181 (73,0)		175 (70,7)		186 (74,8)	
Geslacht	Man	96 (58,2)	135 (54,4)	- 0,076	139 (56,2)	-0,040	124 (50,0)	-0,165
	Vrouw	69 (41,8)	113 (45,6)		109 (43,8)		124 (50,0)	
Type MM	IgG	91 (55,2)	100 (40,3)	- 0,300	149 (60,1)	0,101	151 (60,8)	0,115
	Niet-IgG	74 (44,8)	148 (59,7)		99 (39,9)		97 (39,2)	
Eerdere stamceltransplantatie	Ja	135 (81,8)	160 (64,5)	- 0,398	208 (83,7)	0,051	210 (84,8)	0,081
	Nee	30 (18,2)	88 (35,5)		40 (16,3)		38 (15,2)	
Etniciteit <sup>7</sup>	Blank	134 (81,2)	182 (73,4)	- 0,188	182 (73,2)	-0,192	205 (82,9)	0,043
	Anders/niet gerapporteerd	31 (18,8)	66 (26,6)		66 (26,8)		43 (17,1)	
Cytogenetisch profiel	Standaard risico	110 (66,7)	76 (30,6)	0,841	79 (31,7)	0,820	164 (66,2)	0,058
	Hoog risico <sup>7</sup>	38 (23,0)	80 (32,3)		77 (31,1)		54 (21,8)	
	Missend	17 (10,3)	92 (37,1)		92 (37,2)		30 (12,0)	



Figuur 27: Overlap van de variabelen

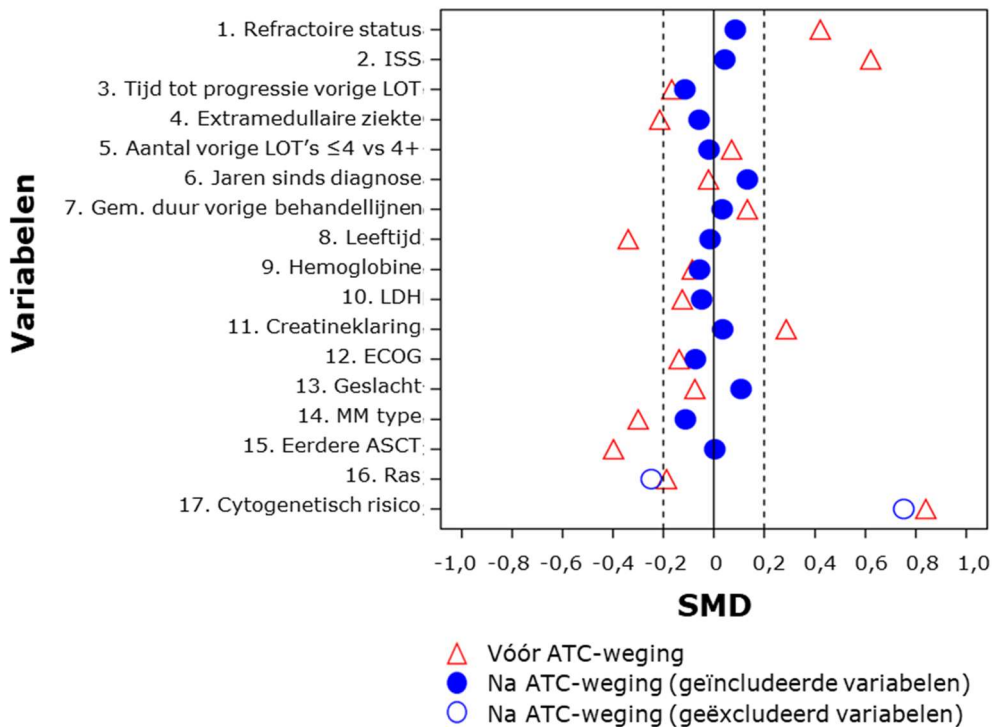


Figuur 28: Balans van prognostische variabelen vóór en na **ATT**-weging van de MajesTEC-1 en LocoMMotion cohorten – hoofdanalyse (A) en sensitiviteitsanalyse met alle variabelen (B) – ITT populaties



Figuur 29: ITC resultaten MajesTEC-1 (DCO: januari 2023) vs LocoMMotion (DCO: oktober 2022) voor PFS (A) en OS (B)

Afkortingen: ATC, average treatment effect in the control; ATE, average treatment effect in the population; ATO, average treatment effect in the overlap; ATT, average treatment effect in the treated population; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPTW, inverse probability of treatment weighting; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; RWPC, real-world physician's choice (BKA).



Figuur 30: Balans van prognostische variabelen vóór en na **ATC**-weging van de MajesTEC-1 en LocoMMotion cohorten – ITT populaties

# Bijlage 3: Doseringen behandelcombinaties standaardzorg (BKA)

Tabel 47: Doseringen behandelcombinaties standaardzorg

Behandelcombinatie		Sterkte	Interval
PCd <i>Cyclus = 4 weken</i>	Pomalidomide	4 mg	Dag 1-21
	Cyclofosfamide (PO)	400 mg	Dag 1, 8, 15
	Dexamethason (PO)	40 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Kd <i>Cyclus = 4 weken</i>	Carfilzomib	56 mg/m <sup>2</sup> (dag 1+2 cyclus 1 = 20 mg/m <sup>2</sup> )	Dag 1,2,8,9,15,16
	Dexamethason (PO)	20 mg	Dag 1,2,8,9,15,16,22,23
EPd <i>Cyclus = 4 weken</i>	Elotuzumab	10 mg/kg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22
		20 mg/kg	Cyclus 3+: dag 1
	Pomalidomide	4 mg	Dag 1-21
	Dexamethason (PO)	28 mg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3+: dag 1
		40 mg	Cyclus 3+: dag 8, 15, 22
Dexamethason (IV)	8 mg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3+: dag 1	
PVd <i>Cyclus = 3 weken</i>	Pomalidomide	4 mg	Dag 1-14
	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Cyclus 1-8: dag 1, 3, 8, 11 Cyclus 9+: dag 1, 8
	Dexamethason (PO)	20 mg	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Cyclus 9+: dag 1, 2, 8, 9
KRd <i>Cyclus = 4 weken</i>	Carfilzomib	27 mg/m <sup>2</sup> (dag 1+2 cyclus 1 = 20 mg/m <sup>2</sup> )	Cyclus 1-12: dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 Cyclus 13-18: dag 1, 2, 15, 16 Cyclus 19+: stop
	Lenalidomide	25 mg	Dag 1-21
	Dexamethason (PO)	40 mg	Dag 1, 8, 15, 22
ERd <i>Cyclus = 4 weken</i>	Elotuzumab	10 mg/kg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3+: dag 1, 15
	Lenalidomide	25 mg	Dag 1-21
	Dexamethason (PO)	28 mg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3+: dag 1, 15



		40 mg	Cyclus 3+: dag 8, 22
	Dexamethason (IV)	8 mg	Cyclus 1 en 2: dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3+: dag 1, 15
IRd <i>Cyclus = 4 weken</i>	Ixazomib	4 mg	Dag 1, 8, 15
	Lenalidomide	25 mg	Dag 1-21
	Dexamethason (PO)	40 mg	Dag 1, 8, 15, 22

# Bijlage 4. Parameters meegenomen in deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyse

Tabel 48: Parameters meegenomen in PSA en DSA.

Parameter	Distributie	Base case	Ondergrens	Bovengrens	Bron
<b>Patiëntkarakteristieken</b>					
Leeftijd (jaren)	Normaal	63,9	62,43	65,37	MajesTEC-1
Lichaamsgewicht (kg)	Normaal	75,02	72,47	77,57	
BSA (m <sup>2</sup> )	Normaal	1,83	1,79	1,87	
<b>AE's</b>					
AE duur	Normaal	Meerdere variabelen	SE ±20% van de gemiddelde waarde		
AE disutiliteit	Bèta				
AE kosten	Gamma				
<b>Utiliteiten</b>					
Progressievrij	Bèta	0,79	0,77	0,81	MajesTEC-1
Post-progressie	Bèta	0,71	0,62	0,79	
<b>Medicijn- en toedieningskosten</b>					
<i>Toedieningskosten</i>					
Kosten per IV toediening, eerste toediening	Gamma	325,68	210,76	465,21	Franken et al (2018) <sup>[40]</sup>
Kosten per IV toediening, opvolgende toedieningen	Gamma	199,29	128,97	284,67	
Kosten per SC toediening	Gamma	67,14	43,45	95,91	
Kosten voor initiatie orale medicatie	Gamma	€0,00	€0,00	€0,00	Aanname
Kosten voor toediening orale medicatie	Gamma	€0,00	€0,00	€0,00	Aanname

### Vervolgbehandelingen

Vervolgbehandeling (proportie) – Teclistamab	Bèta	0,66	0,39	0,88	MajesTEC-1
Vervolgbehandeling (proportie) – BKA	Bèta	0,73	0,42	0,95	LocoMMotion
Duur vervolgbehandeling – Teclistamab	Normaal	10,90	6,63	15,17	MajesTEC-1
Duur vervolgbehandeling – BKA	Normaal	10,60	6,44	14,76	LocoMMotion

### HCRU gebruik

Teclistamab ziekenhuisopname dagen – week 1	Normaal	4	2,4	5,6	MajesTEC-1
Teclistamab ziekenhuisopname dagen – week 2	Normaal	2	1,2	2,8	

### Routine monitoring (progressievrij op behandeling)

Hematoloog afspraak	Lognormaal	0,23	0,21	0,25	Darzalex 1 prior line HTA dossiers
Volledig bloedbeeld	Lognormaal	0,21	0,19	0,23	
Biochemie	Lognormaal	0,19	0,18	0,20	
Eiwit elektroforese	Lognormaal	0,25	0,23	0,28	
Kwantitatieve immunoglobuline	Lognormaal	0,25	0,23	0,28	
Uitscheiding van de lichte keten in de urine	Lognormaal	0,25	0,23	0,28	
Nierfunctietest	Lognormaal	0,21	0,19	0,23	

### Routine monitoring (post-progressie)

Hematoloog afspraak	Lognormaal	0,23	0,21	0,25	Darzalex 1 prior line HTA dossiers
Volledig bloedbeeld	Lognormaal	0,21	0,19	0,23	
Biochemistry	Lognormaal	0,19	0,18	0,20	
Eiwit elektroforese	Lognormaal	0,13	0,12	0,14	
Kwantitatieve immunoglobuline	Lognormaal	0,12	0,11	0,13	
Uitscheiding van de lichte keten in de urine	Lognormaal	0,05	0,05	0,05	
Nierfunctietest	Lognormaal	0,21	0,19	0,23	

### HCRU kosten

Hematoloog afspraak	Gamma	€167,44	€108,36	€239,18	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup>
Ziekenhuisopname per dag	Gamma	€806,77	€522,10	€1.152,40	

Volledig bloedbeeld	Gamma	€10,04	€6,50	€14,34	Passantenlijst 2023, Ikazia
Biochemistry	Gamma	€28,83	€18,66	€41,18	
Eiwit elektroforese	Gamma	€7,15	€4,63	€10,21	
Kwantitatieve immunoglobuline	Gamma	€5,05	€3,27	€7,21	
Uitscheiding van de lichte keten in de urine	Gamma	€48,12	€31,14	€68,73	
Nierfunctietest	Gamma	€11,73	€7,59	€16,76	
Serumcalcium, gecorrigeerd voor albumine	Gamma	€3,78	€2,45	€5,40	

### Andere kosten

Terminale zorg, eenmalig per patiënt	Gamma	€ 3.556,45	€ 2.301,54	€ 5.080,04	Bekelman et al (2016) <sup>[58]</sup>
Reiskosten	Gamma	€7,18	€4,65	€10,26	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup>
Mantelzorg progressie-vrij (uren)	Normaal	1,55	0,94	2,16	Rifkin et al (2019) <sup>[59]</sup>
Mantelzorg post-progressie (uren)	Normaal	10,00	6,08	13,92	Hsu et al (2014) <sup>[60]</sup>
Mantelzorg, kosten per uur	Gamma	€17,76	€11,49	€25,37	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup>
Werkuren per week, 55-65 jaar	Gamma	32,10	20,77	45,85	CBS 2022 <sup>[66]</sup>
Arbeidsparticipatie, 60-65 jaar	Gamma	0,26	0,17	0,37	<sup>[61]</sup>
Frictieperiode (weken)	Gamma	19,11	12,37	27,30	Kostenhandleiding <sup>[49]</sup> , CBS <sup>[62]</sup>

### Individuele curve fitting voor OS, PFS, TTTD, TTTD+switch (teclistamab en BKA)

Gekozen base case extrapolaties

Covariantie matrices

### Samenstelling BKA

Kd	Dirichlet	15,0%	8,7%	22,6%	HOVON validatie
KRd	Dirichlet	1,0%	0,0%	3,7%	
ERd	Dirichlet	1,0%	0,0%	3,7%	
EPd	Dirichlet	20,0%	12,8%	28,3%	
IRd	Dirichlet	1,0%	0,0%	3,7%	
PCd	Dirichlet	50,0%	40,3%	59,7%	
PVd	Dirichlet	12,0%	6,4%	19,0%	

### Samenstelling vervolgbehandelingen

Cyclofosfamide	Beta	82,1%	74,1%	88,9%	MajesTEC-1 en LocoMMotion
Lenalidomide	Beta	12,5%	6,8%	19,6%	
Pomalidomide	Beta	87,5%	80,4%	93,2%	
Dexamethasone (oral)	Beta	87,5%	80,4%	93,2%	
Elotuzumab	Beta	11,0%	5,7%	17,8%	

Afkortingen: AE, *adverse event*; IV, *intraveneus*; OS, *overall survival*; PSA, *probabilistische sensitiviteitsanalyse*; SC, *subcutaan*.