



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

F. van den Berg
T +31643470635

2024035367

Datum 27 januari 2025
Betreft Pakketadvies multipel myeloom 2025

Onze referentie
2024035367

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland informeert u in bijgevoegd rapport over de uitkomsten van de pilot die is gestart als vervolg op de pakketadviezen die wij hebben uitgebracht over een aantal combinaties van sluisgeneesmiddelen voor de behandeling van multipel myeloom (MM).

Achtergrond

MM, ook wel de ziekte van Kahler genoemd, is een kanker in het beenmerg. De ziekte is niet te genezen, maar er zijn de afgelopen jaren wel veel nieuwe medicijnen beschikbaar gekomen waardoor patiënten langer leven. Echter, de kosten van de behandelingen zijn zeer hoog.

Het Zorginstituut heeft in 2021 twee pakketadviezen aan uw voorganger gestuurd over combinaties van sluisgeneesmiddelen bij MM (dd. 11 februari en 25 mei 2021).^{1 2} Het ging om diverse indicaties van geneesmiddelcombinaties met daratumumab, pomalidomide, carfilzomib en isatuximab. Het Zorginstituut concludeerde in de genoemde adviezen dat de effectiviteit van deze geneesmiddelen voldoende is aangetoond. Het Zorginstituut achtte de beoordeling van enkele individuele behandelcombinaties in een bepaalde behandellijn echter niet het juiste instrument om de pakketvraagstukken rondom de inzet en de betaalbaarheid van middelen bij MM te adresseren. De reden daarvoor is de toepassing van de genoemde combinaties in een dynamisch behandelandschap. Maar ook omdat voor patiënten met MM niet de beste (combinatie)behandeling per behandellijn het meest relevant is, maar de uitkomst na meerdere behandellijnen. Om die reden kondigde het Zorginstituut aan om in een pilot een alternatieve, indicatiebrede aanpak van de advisering over de inzet van de geneesmiddelen bij MM uit te werken.

¹ Pakketadvies 6 behandelcombinaties van geneesmiddelen bij multipel myeloom. Te raadplegen via [Pakketadvies 6 behandelcombinaties van geneesmiddelen bij multipel myeloom | Advies | Zorginstituut Nederland](#).

² Pakketadvies sluisgeneesmiddel isatuximab (Sarclisa). Te raadplegen via [Pakketadvies sluisgeneesmiddel isatuximab \(Sarclisa®\) | Advies | Zorginstituut Nederland](#).

Daarnaast adviseerde het Zorginstituut uw voorganger om de beoordeelde MM-geneesmiddelen in de pilotperiode onder voorwaarden en na scherpe prijsonderhandeling op te nemen in het basispakket totdat een definitieve aanpak en advies was uitgewerkt door het Zorginstituut. Dit vanwege het belang voor de patiënten met MM dat de genoemde combinatietherapieën beschikbaar komen.

Zorginstituut Nederland

Datum

27 januari 2025

Onze referentie

2024035367

Pilotperiode

Tijdens de pilotperiode heeft het Zorginstituut zich verdiept in de gehele indicatie MM en heeft hierbij een taakgroep (behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars) en klankbordgroep (registratiehouders) betrokken. Het Zorginstituut heeft een ziektemodel laten maken voor MM patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie, en een budgetimpactanalyse opgesteld voor de MM middelen in de sluis. Er was geen aanleiding om de stand van de wetenschap en praktijk (SWP) voor MM sluisgeneesmiddelen-indicaties opnieuw te beoordelen.

Ontwikkeling en validatie ziektemodel

Omdat de traditionele manier om individuele geneesmiddelen te beoordelen geen goed beeld geeft van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van opeenvolgende MM-behandelingen, heeft het Zorginstituut aan de Erasmus School of Health Policy & Management (ESHPM) de opdracht gegeven een ziektemodel (door) te ontwikkelen voor de groep MM-patiënten die niet in aanmerking komt voor een stamceltransplantatie. Dit is de groep patiënten waar afgelopen jaren de meeste nieuwe, vaak dure, geneesmiddelcombinaties voor beschikbaar zijn gekomen.

Het MM-ziektemodel is een farmaco-economisch model waarmee inzicht is verkregen in de verwachte gezondheidswinst van 59 verschillende behandelvolgorden (QALYs), de verwachte behandelkosten, en daarmee de verhouding tussen kosten en baten. Met het ziektemodel is specifiek gekeken naar de (kosten)effectiviteit van opeenvolgende MM-geneesmiddelenbehandelingen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie (SCT). Daarvoor is gebruikgemaakt van gegevens uit wetenschappelijke studies en uit de Nederlandse praktijk (IKNL data). Behandelaren hebben de 59 onderzochte behandelvolgorden aangemerkt als relevant voor de behandeling van patiënten.

De onderzoekers van ESHPM hebben de geneesmiddelenkosten zo reëel mogelijk ingeschat door gebruik te maken van declaratiedata (Vektis) en een scenarioanalyse met een inschatting van de gemiddelde prijskorting van de sluisgeneesmiddelen waarover is onderhandeld door het ministerie van VWS (BFAG).³

De uitkomsten van de beoordeling op basis van het ziektemodel zijn door het Zorginstituut voorgelegd en besproken in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Daarnaast heeft een technische validatie van het ziektemodel plaatsgevonden door een onafhankelijke gekwalificeerde partij. Ook zijn de belanghebbende partijen geconsulteerd. Tot slot heeft ook een maatschappelijke weging plaatsgevonden in de openbare vergadering van de Adviescommissie Pakket (ACP).

³ BFAG: Buro Financiële Arrangementen Geneesmiddelen.

Belangrijkste bevindingen ziektemodel MM niet-SCT

Door de ontwikkeling van het ziektemodel door ESHPM hebben we inzicht gekregen in de (kosten)effectiviteit van verschillende behandelvolgorden voor MM. Het ziektemodel laat zien dat MM-patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie langer leven dankzij gebruik van nieuwe geneesmiddelen. Maar het laat ook zien dat bij de grote meerderheid van de behandelvolgorden de uitgaven aan MM-middelen niet in een goede verhouding staan tot de behaalde gezondheidswinst en de in Nederland acceptabele grenswaarden aanzienlijk overschrijden. In bijgevoegd rapport zijn de kortingspercentages opgenomen die nodig zijn om tot kosteneffectieve zorg te komen.⁴

Zorginstituut Nederland

Datum
27 januari 2025

Onze referentie
2024035367

Het MM-ziektemodel laat zien dat behandelvolgorden die beginnen met daratumumab in de eerste behandelrij voor de patiënt de meeste gezonde levensjaren opleveren. Dit sluit aan bij de voorkeur van de behandelaren voor daratumumab in combinatie met lenalodomidide en dexamethason (DaraRD) in de eerste lijn. Echter, sequenties met DaraRD in de eerste lijn zijn nog duurder dan andere behandelvolgorden en bij de huidige vraagprijs niet kosteneffectief.

Budgetimpactanalyse (BIA)

De middelen waarover wij in 2021 hebben geadviseerd (daratumumab, carfilzomib, isatuximab en pomalidomide) worden ook toegepast in andere combinaties of als monotherapie bij patiënten met MM. Om een inschatting te maken van de totale kosten van alle bestaande indicaties van deze middelen hebben wij een BIA gemaakt over de komende drie jaar (2025 t/m 2027).

De BIA laat zien dat de totale uitgaven voor daratumumab in 2027 naar verwachting €338,2 miljoen zullen zijn. Bij de patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT stijgen de kosten voor daratumumab in de komende drie jaar naar verwachting door een toename van het gebruik in de eerste lijn, terwijl er gelijktijdig nog patiënten in de tweede lijn (of later) behandeld worden. De verwachting is dat er na drie jaar weer een daling zal optreden, doordat patiënten die daratumumab in de eerste lijn krijgen niet nogmaals daarmee behandeld zullen worden.

Voor de groep patiënten die in aanmerking komen voor een SCT, wordt geen grote stijging in de uitgaven aan daratumumab meer verwacht. Aangezien daratumumab al de huidige standaard is voor de inductie-, consolidatie- en tweedelijnsbehandeling, zal alleen een stijging in de uitgaven verwacht worden door de jaarlijkse groei van het aantal diagnoses.

Voor de geneesmiddelen carfilzomib en isatuximab verwachten we in de komende drie jaar (2025 t/m 2027) voor de *bestaande* indicaties geen grote veranderingen in de totale kosten. De verwachte kosten voor carfilzomib en isatuximab zijn naar verwachting respectievelijk €28,1 miljoen en €10,0 miljoen in 2027.

Gepast gebruik

Het ziektemodel laat zien dat er aanzienlijke verschillen zijn in de (kosten)effectiviteit van verschillende behandelvolgorden. Deze uitkomsten kunnen de behandelaren meenemen in het, in samenspraak met de patiënten, bepalen van de meest passende zorg.

⁴ 'Indicatiebrede beoordeling multipel myeloom voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie'.

Er is in Nederland helaas nog geen goed landelijk register waaruit voldoende betrouwbare informatie over effectiviteit en kosteneffectiviteit van geneesmiddelen uit de praktijk beschikbaar is. Wel zijn er deelverzamelingen (bv bij IKNL) of dashboards op basis van ziekenhuisdata. Het Zorginstituut blijft pleiten voor goede dataregistraties waarin het gebruik in de praktijk geëvalueerd kan worden.

Zorginstituut Nederland

Datum

27 januari 2025

Onze referentie

2024035367

Daarnaast kan de beroepsgroep initiatieven ontwikkelen om de zorg voor patiënten met MM te verbeteren en doelmatig te maken. In dit kader is de door de beroepsgroep geïnitieerde FABULOUS studie een goed voorbeeld. Met deze doelmatigheidsstudie kan worden vastgesteld of voor de patiënt een lagere behandelingslast kan worden bereikt met een gelijkblijvende effectiviteit.

Aandachtspunten bij het advies

- Het ziektemodel gaat over een deel van de MM-patiënten, namelijk degenen die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie.
- Een van de combinatietherapieën behorend bij het pakketadvies van 2021 (namelijk daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethason (DaraVTD)) is voor nieuw-gediagnosticeerde patiënten met MM die wel eerst een stamceltransplantatie krijgen. Deze valt dus buiten scope van het MM ziektemodel en is daarin niet onderzocht. Inmiddels wordt deze combinatie niet meer voorgeschreven. Deze is vervangen door de off-label combinatietherapie daratumumab, bortezomib, lenalidomide, dexamethason (DaraVRD)). Deze off-label indicatie is niet beoordeeld door het Zorginstituut.
- Bij carfilzomib en isatuximab doet zich ook de situatie voor dat deze geneesmiddelen worden voorgeschreven bij patiënten die wel een stamceltransplantatie hebben gekregen. Tweederde van het gebruik van carfilzomib betreft patiënten die wel een stamceltransplantatie ondergaan.
- Voor de geneesmiddelen lenalidomide en pomalidomide is de toepassing van de sluis inmiddels (resp. op 1 maart 2022 en 11 oktober 2024) stopgezet. Door het verlopen van het patent en het toetreden van generieke leveranciers tot de markt is geconstateerd dat veldpartijen zelf in staat zijn het financiële risico op een hoog macrokostenbeslag af te dekken. Omdat het inmiddels geen sluisgeneesmiddelen meer zijn, zal het Zorginstituut binnen de MM pilot geen advies uitbrengen over deze middelen.

Advies

Op grond van het bovenstaande adviseert het Zorginstituut nieuwe prijsafspraken te maken om de zorg in Nederland betaalbaar te houden én om de toegang tot nieuwe behandelingen voor patiënten te garanderen, ook in de toekomst. Het ziektemodel voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT, laat zien dat MM-patiënten langer leven dankzij gebruik van nieuwe geneesmiddelen, maar dat de prijzen die farmaceuten vragen niet in een goede verhouding staan tot de meerwaarde. In het beoordelingsrapport 'Indicatiebrede beoordeling multipel myeloom voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie' is informatie opgenomen die te gebruiken is om tot kosteneffectieve zorg te komen voor deze groep van MM patiënten.

Het Zorginstituut adviseert op basis van dit rapport de minister om met de fabrikanten van daratumumab, carfilzomab en isatuximab te onderhandelen om de behandelvolgorden die voor patiënten het meest effectief zijn beschikbaar te houden voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Het is belangrijk te realiseren dat de grootste gezondheidswinst bij patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT wordt bereikt met de inzet van combinaties van daratumumab in de eerste lijn van de behandeling. De behandelaren hebben een voorkeur voor DaraRD in de eerste lijn. De uitkomsten van het ziektemodel, alsmede de opgestelde BIA bieden daarnaast goede aanknopingspunten voor de door u te voeren nieuwe prijsonderhandelingen over de sluisgeneesmiddelen voor multipel myeloom.

Wij adviseren u om bij de prijsonderhandelingen nog geen rekening te houden met verwachte resultaten op grond van (lopende) doelmatigheidsstudies, omdat de besparingen in effecten en kosten onzeker zijn.

Aan de beroepsgroep adviseren we om in het kader van passende zorg bewust te zijn van verschillen in de effectiviteit, maar ook van de kosteneffectiviteit van verschillende behandelvolgorden die met het ziektemodel inzichtelijk zijn gemaakt. Het Zorginstituut spreekt haar waardering uit voor de initiatieven die de behandelaren initiëren om de MM-zorg voor patiënten te verbeteren en doelmatiger te maken, zoals de FABULOUS-studie. Financiering en ondersteuning van dergelijk onderzoek is noodzakelijk. Voor het bereiken van voldoende impact van deze studie is het van belang dat de inclusie van deze studie snel plaatsvindt. Maar ook dat de resultaten na afloop snel landelijk worden geïmplementeerd.

Met dit advies loopt de pilotperiode af en zal de reguliere beoordelingsprocedure voor MM geneesmiddelen weer van toepassing zijn. Om beter uitvoering te kunnen geven aan cyclisch pakketbeheer doorloopt het Zorginstituut een meerjarig traject voor het gebruik van ziektemodellen in de beoordeling van behandelingen. De totstandkoming van het advies MM en de ervaringen met het ziektemodel hierbij worden meegenomen voor de ontwikkeling van beleid.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Datum

27 januari 2025

Onze referentie

2024035367



Indicatiebrede beoordeling multipel myeloom voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie

Definitief | 1 augustus 2024

Inhoudsopgave

	Samenvatting	4
	Afkortingen	7
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.1.1	Geneesmiddelen met een financieel arrangement	8
1.2	Doelstellingen	9
1.3	Onderzoek naar een ziektemodel voor MM	9
1.4	Proces van validatie	9
1.5	De inzet van ziektemodellen in de toekomst	10
1.6	Leeswijzer	10
1.7	Bijlagen	10
2	De behandeling van MM: toegenomen overleving en kosten	11
2.1	Een korte beschrijving van de ziekte	11
2.2	Het huidige behandellandschap	11
2.3	Toegenomen overleving van patiënten met MM	12
2.3.1	Verbeteringen in de overleving bij alle MM patiënten	12
2.3.2	Toegenomen overleving van MM patiënten zonder stamceltransplantatie	13
2.4	Toegenomen geneesmiddelkosten over de afgelopen vijf jaar	13
2.4.1	Kosten van alle MM behandelingen	14
2.4.2	Kosten voor de behandeling van patiënten die geen stamceltransplantatie kregen	14
2.4.3	Kostenontwikkelingen rond patiënten die wel een stamceltransplantatie kregen	16
2.5	Maatschappelijk aanvaardbare verhouding tussen gezondheidswinst en kosten	17
3	Beoordeling netwerk meta-analyse	18
3.1	Netwerk meta-analyse voor multipel myeloom	18
3.1.1	Methode	18
3.1.2	Resultaten	19
3.2	Beoordeling kwaliteit netwerk meta-analyse	24
3.2.1	Risico op bias	24
3.2.2	Heterogeniteit	24
3.2.3	Transitiviteit	24
3.2.4	Coherentie	25
3.2.5	Overige scenario-analyses	25
3.2.6	Overige punten van aandacht	28
3.3	Conclusie	30
4	Beoordeling kosteneffectiviteitsanalyse	31
4.1	Methode	31
4.1.1	Beschrijving ziektemodel	31
4.1.2	Patiëntkarakteristieken	31
4.1.3	Behandelvegorden	32
4.1.4	Effectiviteit	32
4.1.5	Utiliteiten	33
4.1.6	Bijwerkingen	34
4.1.7	Kosten	34
4.1.8	Berekeningen kosteneffectiviteit	35
4.1.9	Sensitiviteitsanalyses	36
4.1.10	Scenarioanalyses	37
4.1.11	Berekeningen benodigde prijskortingen	38
4.2	Resultaten	39

4.2.1	Effectiviteit	39
4.2.2	Kosten	39
4.2.3	Kosteneffectiviteit	40
4.2.4	Sensitiviteitsanalyses	40
4.2.5	Scenario met alternatieve aannames effectiviteitsinput	41
4.2.6	Overige scenario analyses	43
4.2.7	Validatie van het model	46
4.2.8	Benodigde prijskortingen	47
4.3	Discussie en conclusie	48
4.3.1	Eindconclusie beoordeling kosteneffectiviteitsanalyse	49
5	Nadere toelichting van de resultaten en implicaties voor de praktijk	50
5.1	Verhouding tussen gezondheidswinst en kosten	50
5.1.1	Net Health Benefit (NHB)	50
5.1.2	Daratumumab in de eerste vs in de tweede lijn	54
5.2	Noodzakelijke kortingen voor kosteneffectieve zorg	55
5.3	Doelmatigheidsinitiatief hematologen	56
5.4	Macrobudget	56
6	Conclusies en aanbevelingen	58
	Referenties	60
	Bijlage 1: toelichting bij de analyse van de declaratiegegevens	62
	Bijlage 2: methode voor het bepalen van kortingen voor individuele geneesmiddelen in combinatietherapieën in een ziektemodel	64
	Bijlage 3	67
	Colofon	68

Samenvatting

Multipel myeloom (MM), ook wel de ziekte van Kahler genoemd, is een kanker in het beenmerg. De ziekte is niet te genezen, maar er zijn de afgelopen jaren wel veel nieuwe medicijnen beschikbaar gekomen waardoor patiënten langer leven. Nog steeds komen ieder jaar nieuwe medicijnen voor MM op de markt. Behandelaren schrijven deze geneesmiddelen in verschillende volgorden en combinaties voor. Hierdoor is het voor patiënten, artsen en beleidsmakers moeilijk te bepalen welke geneesmiddelen in welke volgorde de meeste gezondheidswinst voor de patiënt opleveren en wat maatschappelijk aanvaardbare kosten ervoor zijn. Daarom heeft het Zorginstituut in 2021 in een eerder pakketadvies over meerdere MM-geneesmiddelen geconstateerd dat de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de verschillende behandel mogelijkheden niet meer los van elkaar gezien kunnen worden. Dit rapport is daar een aanvulling op. Kosteneffectief betekent dat de gezondheidswinst voor patiënten en de kosten van een behandeling goed in verhouding zijn.

De *Erasmus School of Health Policy & Management* (ESHPM) heeft in opdracht van het Zorginstituut een ziektemodel voor MM ontwikkeld om de effectiviteit en kosteneffectiviteit te berekenen voor 59 verschillende volgorden van geneesmiddelen. Het model laat zien dat MM-patiënten langer leven dankzij gebruik van nieuwe geneesmiddelen. Het model laat ook zien dat de extra geneesmiddelkosten niet in een goede verhouding staan tot de gewonnen gezondheidswinst voor patiënten. Het Zorginstituut concludeert dat het MM-ziektemodel goed inzicht geeft in de kosteneffectiviteit van nieuwe MM-geneesmiddelen en dat het model gebruikt kan worden voor een advies aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over het behoud van opname van zes behandelcombinaties van geneesmiddelen bij MM in het basispakket en financiële afspraken met farmaceuten. Hieronder volgt een korte beschrijving van de aanleiding voor het onderzoek naar een MM-ziektemodel en de belangrijkste uitkomsten. Daarna volgen de conclusies van het Zorginstituut en ons advies aan het ministerie van VWS.

Korte uitleg over multipel myeloom

Bij MM is sprake van een ongecontroleerde deling van kwaadaardige plasmacellen in het beenmerg. Plasmacellen zijn witte bloedcellen die antistoffen maken in beenmerg. Beenmerg is een weefsel in de botten. In Nederland krijgen naar schatting 1300 patiënten per jaar deze diagnose. De meeste patiënten zijn 65 jaar of ouder en een deel van hen kan worden behandeld met een stamceltransplantatie. Ons advies betreft de groep MM-patiënten die níét in aanmerking komen voor stamceltransplantatie. Dit is de groep patiënten waarvoor de meeste nieuwe geneesmiddelen beschikbaar zijn gekomen.

Er komen elk jaar ongeveer 650 nieuwe MM-patiënten bij die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. De nieuwe geneesmiddelen die afgelopen jaren op de markt zijn gekomen hebben de gemiddelde levensverwachting van deze patiënten verbeterd. Deze verbetering is uit te drukken in een overlevingskans. Overlevingskansen bij kanker worden vaak weergegeven als toegenomen overleving na een bepaald aantal jaren. Tussen 2008 en 2021 is de kans dat een MM-patiënt (van 70 jaar en ouder) vier jaar na diagnose nog leefde met 11 procent gestegen naar 53 procent.

Aanleiding voor een aanvullend indicatiebreed advies voor multipel myeloom

Hierboven is al benadrukt dat de waarde voor de patiënt en meerkosten van individuele geneesmiddelen niet meer goed zijn te bepalen zonder mee te wegen:

- a. in welke combinaties ze worden gegeven;
- b. wat de voorbehandeling is geweest;
- c. welke behandelingen nog kunnen volgen.

Daarom heeft het Zorginstituut in dit advies gekozen voor een indicatiebrede aanpak en gekeken naar verschillende volgorden van geneesmiddelen.

Naast de effectiviteit van die volgorden spelen ook de toekomstbestendigheid van het zorgstelsel en de totale kosten een belangrijke rol. 70 procent van de totale behandelkosten voor MM bestaat uit geneesmiddelkosten voor patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen en zijn de afgelopen jaren met meer dan € 70 miljoen gestegen, namelijk van € 118,9 miljoen in 2017 naar € 193,7 miljoen in 2022. In deze periode is ook het totale aantal behandelde patiënten met bijna 20% toegenomen. Ook komen er elk jaar meer nieuwe patiënten die geen stamceltransplantatie meer kunnen krijgen bij. In 2017 ging het nog om 532 nieuwe patiënten. In 2022 is dit toegenomen naar 639.

Nieuwe behandel mogelijkheden voor MM-patiënten zijn een groot goed. Het doel van het Zorginstituut is om de toegang voor patiënten tot deze behandel mogelijkheden te verbeteren. Maar de vele behandelopties die elkaar ook nog snel opvolgen vormen een extra uitdaging. De traditionele manier om individuele geneesmiddelen te beoordelen geeft namelijk geen goed beeld van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van opeenvolgende MM-geneesmiddelen. Hierdoor ontbrak ook een kortingsadvies – wat normaal gebruikelijk is – in een eerder pakketadvies van het Zorginstituut uit 2021 over MM-geneesmiddelen. Door de ontwikkeling van het ziektemodel van ESHPM hebben we nu wél inzicht in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van verschillende behandel volgorden. En hierdoor is het mogelijk om te adviseren over het behoud van opname van zes behandelcombinaties van geneesmiddelen bij MM in het basispakket en om kortingen voor het kosteneffectief inzetten van die geneesmiddelen goed te berekenen. Daarnaast kan het model inzicht geven in de meest doelmatige behandel volgorden.

Uitleg over de uitkomsten van het onderzoek naar een MM-ziektemodel

De indicatiebrede aanpak geeft antwoord op meerdere centrale vragen, namelijk:

- Welke volgorden van opeenvolgende geneesmiddelen werken het beste?
- Is er een goede verhouding tussen effecten en kosten?
- Waar wordt de meeste waarde voor de patiënt toegevoegd?

De focus op de beste geneesmiddelvolgorde wijkt af van de manier waarop het Zorginstituut geneesmiddelen gewoonlijk beoordeelt. Met het ziektemodel is specifiek gekeken naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van drie opeenvolgende MM-geneesmiddelenbehandelingen. Daarvoor is gebruikgemaakt van gegevens uit wetenschappelijke studies en uit de dagelijkse praktijk. Behandelaren hebben de 59 verschillende behandel volgorden die zijn onderzocht aangemerkt als relevant voor de behandeling van patiënten.

Uit het ziektemodel blijkt dat slechts 2 van de 59 behandel volgorden een acceptabele verhouding tussen kosten en effecten heeft. Bij de meerderheid van de volgorden staat de gezondheidswinst van MM-behandelingen dus niet in een goede verhouding tot de kosten. Deze verhouding overschrijdt de grenswaarden die we in Nederland acceptabel vinden. Tevens overschrijden de volgorden die de meeste gezondheidswinst voor de patiënt opleveren allemaal de grenswaarden. Daarom adviseert het Zorginstituut aan VWS om financiële afspraken met farmaceuten te maken, zodat niet te veel wordt betaald voor MM-geneesmiddelen. Dit is van belang om de zorg in Nederland betaalbaar te houden én om de toegang tot nieuwe behandelingen voor patiënten te garanderen, ook in de toekomst.

De prijzen van de geneesmiddelen waarover VWS in 2024 opnieuw gaat onderhandelen, moeten tussen de 38 procent en 81 procent omlaag om te zorgen voor een goede balans tussen gezondheidswinst en kosten. Dat geldt ook voor daratumumab, een effectieve nieuwe behandeling die de afgelopen jaren steeds meer wordt gebruikt bij de behandeling van MM. Het ziektemodel laat zien dat behandel volgorden die beginnen met daratumumab voor de patiënt meer gezonde levensjaren opleveren dan behandelingen die niet starten met daratumumab. Maar de behandel volgorden die beginnen met daratumumab zijn aanzienlijk duurder en bij de huidige prijs niet kosteneffectief.

In het onderzoek is ook gekeken of de multipel myeloomzorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie, in zijn geheel kosteneffectief is. Op dit moment zijn de geneesmiddel- en ziekenhuiskosten voor deze groep MM-patiënten ongeveer € 200 miljoen per jaar.

Op basis van het ziektemodel blijkt dat deze uitgaven niet in een goede verhouding staan tot de behaalde gezondheidswinst voor MM-patiënten. De uitgaven zijn tweemaal te hoog. Dit benadrukt nog eens extra het belang van goede financiële afspraken met farmaceuten.

Conclusies Zorginstituut en advies aan VWS

Het Zorginstituut concludeert dat het MM-ziektemodel van ESHPM goed inzicht geeft in de verhouding tussen de waarde voor MM-patiënten en de maatschappelijke kosten. Het Zorginstituut heeft ook vastgesteld dat kortingen die voor dit advies zijn berekend, betrouwbaar zijn en gebruikt kunnen worden voor prijsonderhandelingen van VWS met farmaceuten.

Het ziektemodel laat zien dat MM-patiënten langer leven dankzij gebruik van nieuwe geneesmiddelen, maar dat de prijzen die farmaceuten vragen niet in een goede verhouding staan tot de meerwaarde en in Nederland acceptabele grenswaarden overschrijden. Daarom adviseert het Zorginstituut aan het ministerie van VWS het volgende:

- Maak op basis van de bevindingen uit het ziektemodel nieuwe prijsafspraken met fabrikanten voor MM-geneesmiddelen om de behandelvolgorden die voor patiënten het meest effectief zijn beschikbaar te houden voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Voor de beroepsgroep van behandelaren heeft het Zorginstituut de volgende aanbevelingen:

- Blijf doorgaan met innovatieve initiatieven die de MM-zorg voor patiënten verbeteren en doelmatiger maken, zoals de FABULOUS-studie. Dat is een studie waarbij onderzocht wordt of het tijdelijk staken van de behandeling met de geneesmiddelencombinatie daratumumab, lenalidomide en dexamethason mogelijk is nadat controle van de ziekte bereikt is.
- Wees bewust van aanzienlijke verschillen in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van verschillende behandelvolgorden. Zoek naar mogelijkheden om op basis van deze inzichten samen met patiënten te beslissen over de meest passende behandeling. En ga binnen de beroepsgroep het gesprek aan over hoe MM-zorg effectiever en doelmatiger kan.

Passende zorg voor mensen met MM en vervolgstappen

Passende zorg is de aanpak om de zorg in Nederland voor iedereen goed, toegankelijk en betaalbaar te houden. Iedereen werkt hieraan mee: zorgverleners, patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en de overheid.

Als de minister en zorgverleners ons advies overnemen wordt de MM-zorg betaalbaarder en levert een bijdrage aan de toekomstbestendigheid van de zorg. Uit ons rapport blijkt dat MM-patiënten langer leven dankzij gebruik van medicijnen, maar dat de gezondheidswinst voor patiënten en de hoge prijs van de geneesmiddelen niet goed in verhouding staan. De bestaande financiële arrangementen voor MM-geneesmiddelen lopen eind 2024 af. Voor patiënten is het belangrijk dat zij bestaande medicijnen kunnen blijven krijgen. Voor de burger is het belangrijk dat dit gebeurt tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Hierover gaat het ministerie van VWS met farmaceuten onderhandelen in de tweede helft van 2024.

Het Zorginstituut gaat ook verder onderzoek doen naar de toepassing van ziektemodellen in de beoordeling van behandelingen van andere aandoeningen.



Afkortingen

D	Dexamethason monotherapie
Dbc	Diagnose behandelcombinaties
DaraRd	Daratumumab/lenalidomide/dexamethason
DaraVd	Daratumumab/bortezomib/dexamethason
DaraVMP	Daratumumab/bortezomib/melphalan/prednison
EPomD	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethason
ERd	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethason
ESHPM	Erasmus School of Health Policy & Management
GLMM	Generalized Linear Mixed Model
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IsaKd	Isatuximab/carfilzomib/dexamethason
IxaRd	Ixazomib/lenalidomide/dexamethason
Kd	Carfilzomib/dexamethason
KdDara	Carfilzomib/dexamethason/daratumumab
KRd	Carfilzomib/lenalidomide/dexamethason
MM	Multipel myeloom
MP	Melphalan/prednison
MPT	Melphalan/prednison/thalidomide
NDMM	Nieuw-gediagnosticeerde multipel myeloom
NHB	Net health benefit
NMA	Network meta-analysis
OS	Overall survival
PAID	Practical Application to Include Disease cost
PEP	Pomalidomide/cyclofosfamide/prednison
PFS	Progression-free survival
PomD	Pomalidomide/dexamethason
PomVd	Pomalidomide/bortezomib/dexamethason
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
Rd	Lenalidomide/dexamethasone
REP	Lenalidomide/cyclofosfamide/prednison
RRMM	Recidief/refractair multipel myeloom
SCT	Stamceltransplantatie
SWP	Stand van de wetenschap en praktijk
TTP	Time to progression
V	Bortezomib monotherapie
VD	Bortezomib/dexamethason
VMP	Bortezomib/melphalan/prednison
VMPT	Bortezomib/melphalan/prednison/thalidomide
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

1 Inleiding

Voor multipel myeloom (MM), een niet te genezen kanker van het beenmerg, zijn de afgelopen jaren veel nieuwe geneesmiddelen beschikbaar gekomen. Een patiënt met MM reageert in het algemeen goed op de eerste behandeling, maar de ziekte komt in de meeste gevallen weer terug. Afgelopen jaren zijn een groot aantal nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen. Dit heeft geresulteerd in een toegenomen overleving van de patiënt, een belangrijke ontwikkeling. Daartegenover staat ook dat de totale geneesmiddelkosten voor de behandeling van multipel myeloom afgelopen jaren sterk zijn gestegen.

Het grote aantal behandelopties kan in verschillende combinaties en volgorden aan de patiënt gegeven worden. Dit levert een complex en dynamisch ziektegebied op. Dit heeft ook als gevolg dat de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de verschillende behandelmogelijkheden niet meer los van elkaar, maar in zijn geheel bekeken moeten worden.

1.1 Aanleiding

Door het bijzondere karakter van het indicatiegebied heeft het Zorginstituut in 2021 benadrukt dat *“de samenhang van de verschillende lijnen van behandeling, de toepassing van de combinaties en de betaalbaarheid van het geheel van belang”* is.^[1] In het belang van de patiënt is toentertijd geadviseerd dat de in het betreffende advies genoemde combinatietherapieën na scherpe prijsonderhandelingen (zonder prijskorting advies) tijdelijk in het basispakket op te nemen in afwachting van een definitief advies.

Vanaf het advies uit 2021 is het Zorginstituut gestart met een pilot om een alternatieve, indicatiebrede aanpak voor de beoordeling van geneesmiddelen voor multipel myeloom uit te werken. Voor de pilot fase die toentertijd gestart is heeft het Zorginstituut een taakgroep ingericht waarin belanghebbende partijen zoals patiënten, behandelaren en zorgverzekeraars geïnformeerd en betrokken zijn bij de ontwikkeling van de indicatiebrede aanpak. Tevens zijn belanghebbende fabrikanten middels de oprichting van een klankbordgroep geïnformeerd gedurende het proces.

1.1.1 Geneesmiddelen met een financieel arrangement

In het pakketadvies uit 2021 staan zes combinatietherapieën genoemd. Voor patiënten die in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie staat één geneesmiddelcombinatie, namelijk daratumumab, bortezomib, thalidomide en dexamethason (DaraVTD) beschreven. Inmiddels wordt deze combinatie nauwelijks tot niet meer voorgeschreven en worden patiënten met een nieuwe standaardtherapie behandeld, namelijk de combinatie daratumumab, bortezomib, lenalidomide en dexamethason (DaraVRD). Deze laatste geneesmiddelcombinatie betreft een off-label indicatie.

De overige geneesmiddelcombinaties uit het advies betroffen therapieën voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Gedurende de pilot periode is daar ook het geneesmiddel isatuximab bijgekomen. Sinds 2022 heeft VWS met fabrikanten voor al deze geneesmiddelen een financieel arrangement gesloten. Deze lopen allemaal eind 2024 af en komen in aanmerking voor verlenging. Het gaat om de volgende geneesmiddelen:

- **Daratumumab** in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DaraRD) bij nieuw gediagnostiseerde patiënten (newly diagnosed, ND)
- **Daratumumab** in combinatie met bortezomib, melphalan en prednison (DaraVMP) bij nieuw gediagnostiseerde patiënten (ND)
- **Daratumumab** in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DaraRD) bij recidief (*relapse/refractory*, RR)
- **Daratumumab** in combinatie bortezomib en dexamethason (DaraVD) bij recidief (*relapse/refractory*, RR)
- **Pomalidomide** in combinatie met bortezomib en dexamethason (PomaVD) bij recidief (*relapse/refractory*, RR)

- **Carfilzomib** in combinatie met daratumumab en dexamethason (DaraKD) bij recidief (*relapse/refractory*, RR)
- **Isatuximab** in combinatie met carfilzomib en dexamethason (IsaKD) bij recidief (*relapse/refractory*, RR)

1.2 Doelstellingen

Hierboven is al benadrukt dat de waarde voor de patiënt en meerkosten van individuele geneesmiddelen niet meer goed te bepalen zijn zonder mee te wegen in welke combinaties ze worden gegeven, wat de voorbehandeling is geweest en welke behandelingen nog kunnen volgen. Van belang is daarbij de toegang voor de patiënt tot de meest effectieve behandelvolgorden te verbeteren. Dit begint met inzicht in de meest effectieve volgorden. Ook is een goede verhouding tussen de kosten en de gezondheidswinst (de kosteneffectiviteit) van belang voor de betaalbaarheid en toekomstbestendigheid van de zorg.

Het Zorginstituut heeft in het advies uit 2021 geconcludeerd dat de effectiviteit van de toen in de sluis geplaatste behandelcombinaties voldoende was aangetoond.^[1] Daarbij baseerde het Zorginstituut zich op de richtlijn van de Werkgroep Multiple Myeloom van de HOVON en de onderliggende klinische studies. In het voorliggende rapport wordt de beoordeling over stand van de wetenschap en praktijk (SWP) daarom niet nogmaals gedaan.

Wel zijn er openstaande vragen over in welke volgorde en combinatie MM-geneesmiddelen het meest effectief en kosteneffectief zijn. Om inzicht te krijgen in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van verschillende behandelvolgorden heeft het Zorginstituut – na een openbare aanbesteding – aan de Erasmus School of Health Policy & Management (ESHPM) de opdracht gegeven een ziektemodel te ontwikkelen voor de groep MM-patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Dit is de groep patiënten waar afgelopen jaren de meeste nieuwe, vaak dure, geneesmiddelcombinaties voor beschikbaar zijn gekomen.

1.3 Onderzoek naar een ziektemodel voor MM

Voor het onderzoek naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelvolgorden van MM-geneesmiddelen is ESHPM gevraagd een actieve samenwerking met behandelaren aan te gaan, zodat de uitkomsten van het onderzoek zo goed mogelijk aansluiten op de Nederlandse behandelpraktijk. Zo hebben de onderzoekers van ESHPM in de keuze van de te onderzoeken behandelvolgorden zich laten leiden door de inbreng van behandelaren. Voor de eerste behandelrij werd door behandelaren aangegeven dat er vier mogelijke startbehandelingen zijn. In de keuze van te onderzoeken vervolgbehandelingen is ook rekening gehouden met het feit dat na behandeling met bepaalde geneesmiddelcombinaties andere geneesmiddelen niet meer gegeven kunnen worden. Bijvoorbeeld in het geval dat geneesmiddelen vergelijkbare werkingsmechanismen hebben wordt onvoldoende effect verwacht als deze na elkaar in de behandelvolgorde gegeven worden.

Voor de prijsberekeningsmethode zijn door ESHPM een aantal extra behandelvolgorden onderzocht om de toegevoegde waarde van een specifiek geneesmiddel in een bepaalde geneesmiddelcombinatie en plek te kunnen isoleren en berekenen (zie paragraaf 4.1.11 van dit rapport en bijlage 2 voor een uitgebreidere toelichting). Tot slot dient in de interpretatie van de onderzoeksresultaten rekeningen gehouden te worden met het feit dat niet alle behandelvolgorden voor alle patiënten geschikt zijn. Dit komt bijvoorbeeld door bijwerkingenprofielen van specifieke geneesmiddelen in een behandelvolgorde. De volledige methode en resultaten van dit onderzoek naar een MM ziektemodel zijn terug te vinden in het onderzoeksrapport van ESHPM.

1.4 Proces van validatie

Voor het Zorginstituut is het van groot belang dat het ziektemodel van voldoende kwaliteit is om te kunnen gebruiken voor de advisering over het behoud van opname van de zes behandelcombinaties van geneesmiddelen bij MM in het basispakket. Dit is ook van groot belang voor de advisering aan het ministerie van VWS over benodigde prijskortingen in afspraken met fabrikanten, zodat de MM zorg betaalbaar wordt én om te werken aan de toekomstbestendigheid

van de MM (geneesmiddelen)zorg. Om deze redenen heeft het Zorginstituut het onderzoek naar een MM ziektemodel volgens vigerende richtlijnen beoordeeld. De uitkomsten van deze beoordeling zijn te vinden in dit rapport. De onderzoeksresultaten van ESHPM en de uitkomsten van de beoordeling zijn daarbij voorgelegd en besproken in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut. Na de eerste bespreking in de WAR heeft ook een uitgebreide stakeholderconsultatieronde plaats gevonden. Op basis van de feedback uit de WAR en de stakeholderconsultatieronde zijn door ESHPM aanvullende (scenario)analyses uitgevoerd en verwerkt in de beoordeling van het Zorginstituut. Overige feedback is ook verwerkt in dit rapport en samen met de aanvullende (scenario)analyses voorgelegd aan de WAR voor een tweede bespreking. De WAR heeft tijdens deze tweede bespreking geen uitspraak kunnen doen over de code van het model zelf. Om die reden heeft het Zorginstituut ervoor gekozen een extra technisch validatieonderzoek uit te laten voeren door een gekwalificeerde onafhankelijke derde partij. Deze partij heeft de code van ESHPM ontvangen en volgens het TechVer protocol onderzoek gedaan naar of de technische implementatie van het MM ziektemodel correct uitgevoerd is en of het een accurate weergave geeft van het conceptuele model. Nadat al deze stappen met goed gevolg zijn doorlopen zijn de uitkomsten van het onderzoek en de beoordeling ook in de Adviescommissie Pakket (ACP) besproken voor een maatschappelijke weging ten bate van de advisering aan het ministerie.

1.5 De inzet van ziektemodellen in de toekomst

Multipel myeloom is één van de eerste ziektegebieden waarin het Zorginstituut gebruik maakt van ziektemodellen. Dit rapport maakt daarbij deel uit van het project "Doorontwikkeling pakketbeheer: implementatie gebruik ziektemodellen" waarin meer kennis en ervaring wordt opgedaan over de ontwikkeling en het gebruik van ziektemodellen. Eerder zijn al ziektemodellen ontwikkeld voor melanoom (huidkanker) en diabetes. Nieuwe ziektemodellen worden nog ontwikkeld voor de ziekte van Crohn en voor atriumfibrilleren. Multipel myeloom is het eerste ziektegebied waar nu op basis van een ziektemodel een pakketadvies voor wordt uitgebracht.

Tijdens de pilot periode is een speciale route voor de beoordeling van nieuwe MM-geneesmiddelen van toepassing geweest. Na de pilotperiode zal de reguliere beoordelingsprocedure van MM geneesmiddelen weer van toepassing zijn. Ook wordt het doorlopen traject geëvalueerd en onderzocht op welke wijze het voor dit rapport ontwikkelde ziektemodel in de toekomst gebruikt en ingezet kan worden bij toekomstige pakketadviezen.

1.6 Leeswijzer

Dit rapport wijkt door de indicatiebrede opzet af van reguliere geneesmiddelbeoordelingen waarin een individueel geneesmiddel (of combinatie) bekeken wordt. Om deze reden is dit advies anders vormgegeven. Hierbij een korte leeswijzer:

- In hoofdstuk 2 wordt een beknopte beschrijving gegeven van het ziektebeeld, behaalde verbeteringen rond de overleving van patiënten van afgelopen jaren en ontwikkelingen rond geneesmiddelkosten.
- In hoofdstuk 3 is de beoordeling van de netwerk meta-analyse (NMA) uit het ESHPM onderzoek te vinden. Deze NMA dient als basis en input voor het ziektemodel.
- In hoofdstuk 4 zijn het ziektemodel en de bijbehorende uitkomsten beoordeeld.
- Hoofdstuk 5 geeft een toelichting op de uitkomsten van het ziektemodel en betekenis hiervan voor de praktijk.
- In hoofdstuk 6 volgen de eindconclusies en aanbevelingen die op basis van de voorgaande hoofdstukken getrokken worden.

1.7 Bijlagen

- In bijlage 1 is een toelichting te vinden op welke wijze declaratiegegevens geanalyseerd zijn voor hoofdstuk 2.
- In bijlage 2 is een toelichting te vinden op de methode voor het bepalen van kortingen voor individuele geneesmiddelen in combinatietherapieën in een ziektemodel.
- In bijlage 3 is het volledige onderzoeksrapport van ESHPM te vinden.

2 De behandeling van MM: toegenomen overleving en kosten

2.1 Een korte beschrijving van de ziekte

MM is een kwaadaardige woekering van plasmacellen in het beenmerg met onbekende oorzaak. Plasmacellen produceren elk één type antistof en hebben daarmee een belangrijke rol in het immuunsysteem. Bij MM woekert één soort plasmacel met als gevolg een ophoping van één type (monoklonaal) antistof, het M-proteïne. De woekerende plasmacellen verdringen andere beenmergcellen en zorgen voor een verlaging van de normale antistoffen. Daarnaast bevorderen ze de botafbraak en remmen ze de botaanmaak, waardoor calciumwaarden in het bloed hoog zijn.^[2]

MM is een nog ongeneesbare aandoening, welke wordt gekenmerkt door hoge mate van morbiditeit, met name botlaesies, nierfalen en recidiverende infecties. Het ziektebeloop is zeer heterogeen en afhankelijk van verschillende factoren zoals leeftijd, comorbiditeit en de agressiviteit van de ziekte.^[2]

MM is een ziekte die vooral mannen en ouderen treft. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is ongeveer 70 jaar. De ziekte reageert in het algemeen goed op behandeling, maar komt uiteindelijk terug met steeds kortere ziektevrije periodes per opvolgende behandeling (*relapsed refractory multiple myeloma*; RRMM). De mediane overleving van patiënten met MM hangt sterk af van de mogelijkheid tot het ondergaan van een autologe stamceltransplantatie, de fitheid van de patiënt en de toegang tot nieuwe geneesmiddelen.^[3] Met een stamceltransplantatie is de gemiddelde levensverwachting na diagnose 8 tot 10 jaar. Zonder stamceltransplantaties is de gemiddelde levensverwachting na diagnose 5 tot 6 jaar.^[2]

2.2 Het huidige behandellandschap

De behandeling van MM wordt beschreven in de richtlijn 'Behandeling Multiple Myeloom' van de HOVON werkgroep Multipel Myeloom, gedateerd mei 2021.^[4] Deze richtlijn beveelt aan patiënten zoveel mogelijk in HOVON-studieverband te behandelen. De behandeling is gericht op verlenging van de levensduur en het zo lang mogelijk onder controle houden van de ziekte (progressievrije overleving). Kwaliteit van leven is hierbij belangrijk.

In de aanbevelingen in de richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten die nieuw gediagnosticeerd zijn en in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie, patiënten die nieuw gediagnosticeerd zijn en niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie en patiënten met een recidief.

2.2.1.1 Nieuw gediagnosticeerd, in aanmerking komend voor autologe stamceltransplantatie

Relatief fitte patiënten tot 70 jaar komen in aanmerking voor een autologe stamceltransplantatie. De stamceltransplantatie wordt voorafgegaan door een inductietherapie met daratumumab, bortezomib, thalidomide en dexamethason (DaraVTD) en stamcelmobilisatie met cyclofosfamide en groeifactoren. Na de stamceltransplantatie krijgen patiënten nog een consolidatietherapie met DaraVTD, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met lenalidomide.

2.2.1.2 Nieuw gediagnosticeerd, niet in aanmerking komend voor autologe stamceltransplantatie

Patiënten van 70 jaar of ouder of niet-fitte patiënten jonger dan 70 jaar komen niet in aanmerking voor een stamceltransplantatie. Voor deze patiënten wordt een behandelkeuze gemaakt onder andere op basis van fitheid van de patiënt. In de richtlijn staat dat voor patiënten, gedefinieerd als fit volgens de IMWG *frailty score*, de onderstaande behandelingen de voorkeur verdienen:

- Daratumumab, lenalidomide, dexamethason (DaraRd);
- Daratumumab, melfalan, prednison, bortezomib (DaraVMP), gevolgd door daratumumab onderhoudstherapie tot aan progressie;

- Bortezomib, lenalidomide, dexamethason (VRd), gevolgd door Rd tot aan progressie; Alternatieven die minder effectief zijn dan de drie bovenstaande combinatietherapieën zijn:
- Melfalan, prednison, bortezomib (MPV);
- Lenalidomide, dexamethason (Rd).

Voor patiënten die niet fit of frail zijn volgens de IMWG frailty score, is het advies de dosering of het interval van de therapie met MPV of Rd aan te passen. De dosering van daratumumab hoeft niet aangepast te worden.

2.2.1.3 *Behandelopties voor patiënten met een recidief van de ziekte*

Na een recidief is er geen standaardbehandeling vast te stellen. De keuze van de behandeling hangt af van ziekte- en patiënt-gerelateerde factoren en de kwaliteit en de duur van de respons op de voorafgaande behandeling. In het algemeen wordt, indien het bijwerkingenprofiel dit toelaat, gekozen voor een medicament van een andere 'klasse' (c.q. werkingsmechanisme). In de richtlijn is onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of niet refractair zijn voor lenalidomide en een verdere onderverdeling tussen wel of niet voorbehandeld of refractair op daratumumab. Refractair betekent progressie tijdens of binnen 6 maanden na staken van de behandeling. Pomalidomide, bortezomib, dexamethason (PomVd), carfilzomib, dexamethason, daratumumab (KdDara) en isatuximab, carfilzomib, dexamethason (IsaKd) behoren bijvoorbeeld tot de behandelopties voor patiënten die lenalidomide refractair zijn, maar nog niet refractair/voorbehandeld zijn met daratumumab.

In de derde lijn, oftewel na een tweede recidief, is er ook geen sprake van een standaardbehandeling. Het merendeel van de patiënten zal lenalidomide-, bortezomib- en daratumumab-refractair zijn. De behandelopties voor patiënten in deze lijn zijn beperkt en omvatten voornamelijk conventionele chemotherapie en/of herbehandeling met combinaties van eerder ontvangen behandelopties. Ook worden in de richtlijn nog niet-geregistreerde of -vergoede behandelingen genoemd als behandelopties vanaf de derde lijn (i.e. bispecifieke antistof therapie, belantamab mafodotin, selinexor, melphalan flufenamide, CAR-T celtherapie).

2.3 **Toegenomen overleving van patiënten met MM**

Om inzicht te krijgen in het effect van nieuwe behandelingen op de overleving voor MM patiënten in de praktijk heeft het Integraal kankercentrum Nederland (IKNL) veel gegevens waarop onderzoek kan worden gedaan naar bijvoorbeeld overleving. Hieronder wordt in paragraaf 2.3.1 een korte beschrijving gegeven van onderzoekresultaten van IKNL. In dit onderzoek is geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of geen stamceltransplantatie hebben gehad. In paragraaf 2.3.2 volgt eigen analyse van het Zorginstituut. Het Zorginstituut heeft hiervoor data van IKNL ontvangen. Deze zijn geanalyseerd waardoor inzicht verkregen is in de toegenomen overleving van MM patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen.

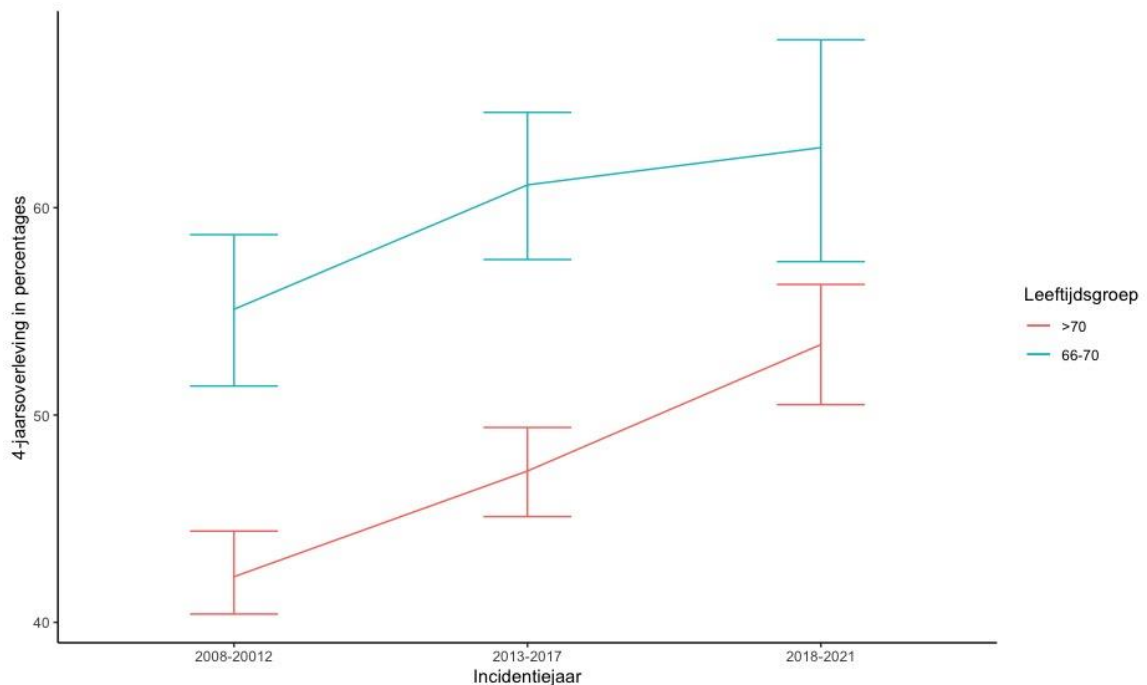
2.3.1 **Verbeteringen in de overleving bij alle MM patiënten**

De resultaten van onderzoek naar de overleving van alle MM patiënten zijn terug te vinden op de website van IKNL.^[5] Het IKNL geeft daarbij inzicht in patiëntgegevens die teruggaan tot 1989. In deze periode hebben zich veel verbeteringen in de behandeling van de ziekte voorgedaan. Deze hebben zich vertaald in een toegenomen (relatieve) overleving voor verschillende groepen van MM patiënten, zonder daarbij onderscheid te maken of patiënten behandeld zijn met een stamceltransplantatie of alleen een behandeling met geneesmiddelen hebben gekregen. Voor patiënten van 70 jaar en ouder, een groep met over het algemeen een iets zwakkere gezondheid, was in 1989 de verwachting dat ongeveer één op de vijf patiënten vijf jaar na de diagnose nog zou leven. In 2018 is dit verbeterd naar ongeveer twee op de vijf na vijf jaar. Voor patiënten tussen de 18 en 65, een patiëntengroep met een gemiddeld betere gezondheidstoestand, is vijfjaarsoverleving vanaf diagnose verbeterd van bijna vier op de tien in 1989 naar ongeveer zeven op de tien in 2018.

2.3.2 Toegenomen overleving van MM patiënten zonder stamceltransplantatie

In dit advies ligt de focus op behandelingen voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Het Zorginstituut heeft van IKNL geaggregeerde overlevingsdata ontvangen van patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen. Deze patiënten konden dus alleen worden behandeld met geneesmiddelen. De analyse van deze historische data laat zien dat de behandeling met nieuwe geneesmiddelen heeft geleid tot een verbetering in de verwachte overleving na diagnose. Op basis van de data van het IKNL blijkt dat de vierjaarsoverleving van patiënten, die geen stamceltransplantatie hebben gekregen, is gestegen. De sterkste stijging in de overleving heeft zich voorgedaan bij patiënten ouder dan 70. Voor deze patiënten is de vierjaarsoverleving in de periode van 2008 tot 2021 gestegen van 42.2% naar 53.4%. Voor patiënten in de leeftijdscategorie van 66 tot en met 70 jaar oud bij diagnose is overleving voor dezelfde periode minder hard gestegen, namelijk van 55.1% naar 62.9%.

Figuur 2.1: de relatieve overleving van patiënten die geen stamceltransplantatie hebben ondergaan



Voor de interpretatie van deze gegevens dient in ogenschouw genomen te worden dat overlevingscijfers een vertraagd beeld geven. Per definitie zijn overlevingsgegevens pas na een gegeven aantal jaren beschikbaar. Het laatste volledige beeld van overlevingscijfers dateert dus van patiënten die in 2021 nieuw gediagnosticeerd zijn met MM. Dit betekent ook dat de effecten van geneesmiddelen die na 2021 op de markt zijn gekomen pas later in de overlevingscijfers te zien zullen zijn.

2.4 Toegenomen geneesmiddelkosten over de afgelopen vijf jaar

Zo'n 1.300 mensen krijgen ieder jaar de diagnose MM. Door nieuwe therapieën die de afgelopen jaren beschikbaar zijn gekomen, stijgt de gemiddelde levensverwachting van de patiënten. Daarmee stijgt ook de totale populatie van MM-patiënten. De totale patiëntpopulatie is van ongeveer 8.000 in 2017 met ongeveer 3.000 patiënten toegenomen tot ongeveer 11.000 in 2022. De kosten die met nieuwe geneesmiddelen gemoeid zijn hebben de afgelopen jaren ook de nodige ontwikkelingen doorgemaakt. In paragraaf 2.4.1 zullen een aantal kerncijfers voor alle MM patiënten toegelicht worden, zonder onderscheid te maken of deze patiënten een stamceltransplantatie hebben gekregen of niet. In paragraaf 2.4.2 zal nader worden ingegaan op kostenontwikkelingen voor patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen.

In paragraaf 2.4.3 worden ontwikkelingen beschreven rond kosten voor de groep patiënten die wel een stamceltransplantatie hebben gekregen.

2.4.1 Kosten van alle MM behandelingen

De afgelopen vijf jaar zijn de totale zorgkosten voor MM gestegen. Deze kosten kunnen worden uitgesplitst naar kosten van dure geneesmiddelen en kosten voor alle andere zorg.

Afgelopen vijf jaar zijn de gedeclareerde kosten van dure MM geneesmiddelen sterk gestegen, van €130,7 miljoen in 2017 naar €308,6 miljoen in het piekjaar van 2021. In 2022 zijn deze kosten vervolgens gedaald naar €235,8 miljoen. De daling tussen 2021 en 2022 komt met name door het uit patent gaan van lenalidomide en doordat er sindsdien meerdere aanbieders op de markt zijn gekomen. De kostendaling van lenalidomide in 2022 bedraagt zo'n €105,2 miljoen, van €136,4 in 2021 naar €31,1 miljoen in 2022. Dit terwijl het aantal patiënten dat met dit geneesmiddel wordt behandeld in diezelfde jaren zelfs licht was toegenomen (ongeveer +10%). Deze bedragen zijn exclusief de resultaten van de vertrouwelijke financiële arrangementen, maar inclusief kortingen bedongen door zorgverzekeraars bij ziekenhuizen.

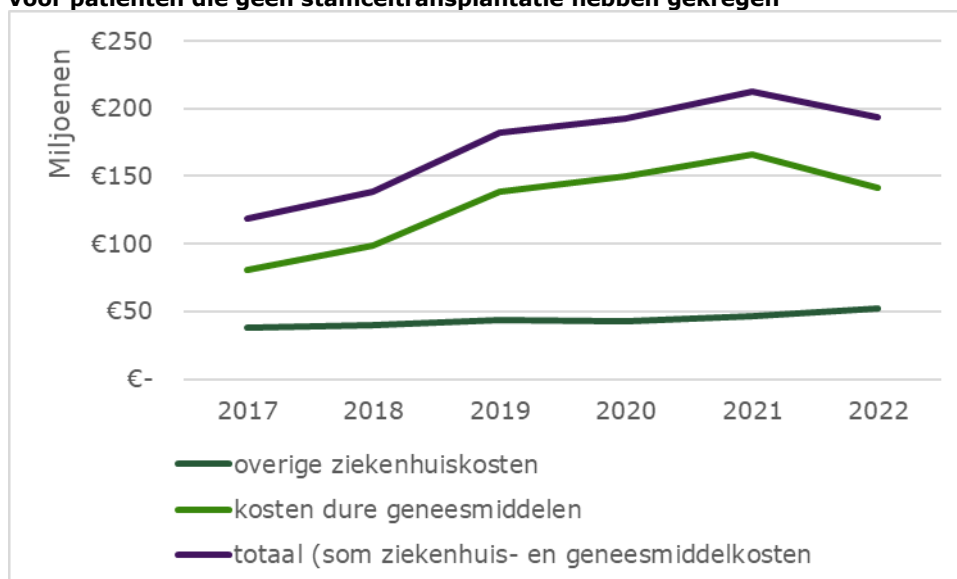
De kosten voor geneesmiddelen bedragen het merendeel van de totale behandelkosten. Desalniettemin zijn de kosten voor niet-geneesmiddelenzorg ook aanzienlijk. Over de jaren 2017 - 2022 zijn deze licht gestegen van €87,5 miljoen in 2017 naar €119,1 miljoen in 2022.

Het totale bedrag dat met MM zorg gemoeid is bedroeg in 2022 €354,8 miljoen. Dit is een daling van €68,7 na het piekjaar 2021 waarin het totaal uit kwam op €417,3 miljoen.

2.4.2 Kosten voor de behandeling van patiënten die geen stamceltransplantatie kregen

De focus van dit rapport ligt op geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie. De groep patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen is in de periode 2017 - 2022 van respectievelijk 5.600 naar 6.800 gestegen. Afgelopen vijf jaar zijn de gedeclareerde kosten van dure geneesmiddelen voor deze groep patiënten gestegen van €80,7 miljoen in 2017 naar €165,5 miljoen in het piekjaar van 2021 (zie figuur 2.2). In 2022 zijn deze kosten aan dure geneesmiddelen gedaald naar €141,3 miljoen. Deze bedragen zijn exclusief de resultaten van de vertrouwelijke sluisarrangementen, maar inclusief kortingen bedongen door zorgverzekeraars bij ziekenhuizen.

Figuur 2.2: Kostenontwikkeling 2017-2022 van dure geneesmiddelen en overige ziekenhuiskosten voor patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen

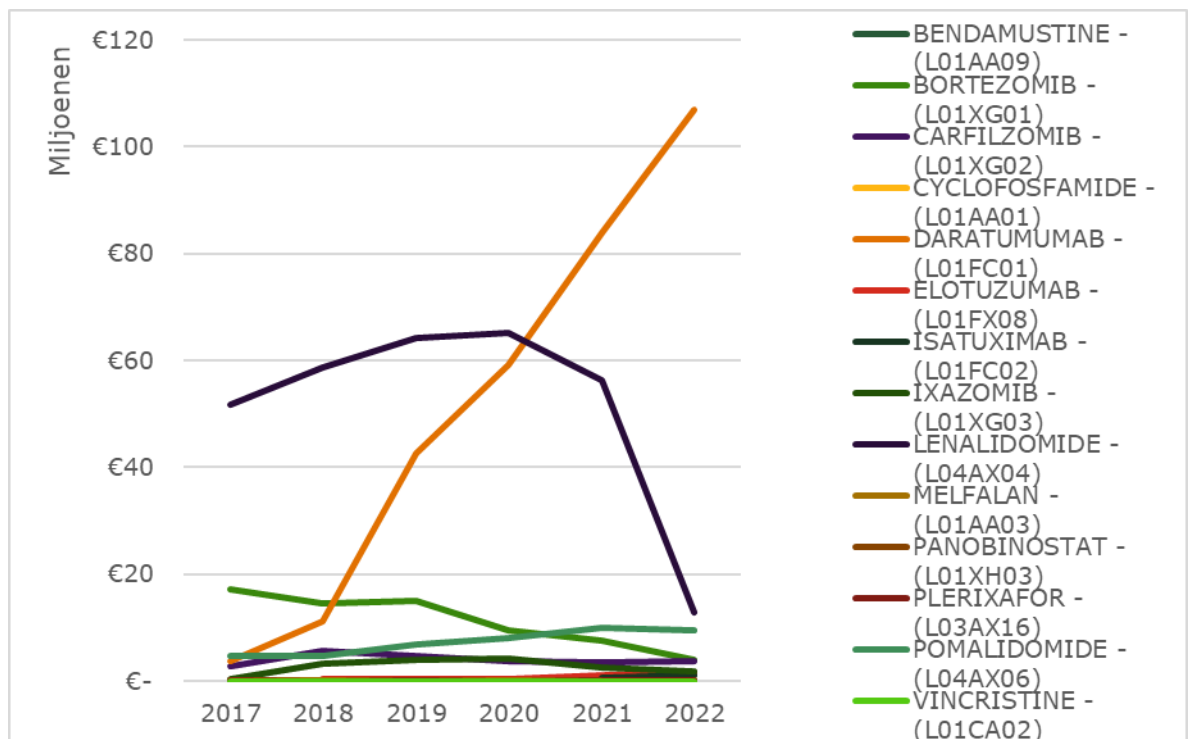


De kosten voor geneesmiddelen bedragen het merendeel van de totale behandelkosten. De kosten voor overige ziekenhuiskosten zijn over de jaren 2017 – 2022 gestegen van €38,2 miljoen in 2017 naar €52,4 miljoen in 2022. Het totale bedrag in 2022 voor de MM-zorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie bedroeg €193,7 miljoen.

In figuur 2.3 zijn kostenontwikkelingen voor de periode 2017 - 2022 per geneesmiddel uitgesplitst. Opvallend aan deze grafiek is de kostengroei van lenalidomide met een piek in 2020 op totaal van €65,0 miljoen in dat jaar, waarna in 2022 een sterke daling is ingezet tot €12,7 miljoen. Zoals hierboven al aangegeven komt dit doordat in 2022 meerdere aanbieders op de geneesmiddelenmarkt zijn gekomen door het verlopen van het op dit product geldende patenten.

Een andere opvallende stijger is daratumumab waarvoor in 2017 de omzet voor €3,8 miljoen bedroeg. Over de gehele tijdsperiode is voor dit geneesmiddel een sterke kostentoename te zien. In 2022 bedroegen de totale daratumumab kosten voor patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen €107,0 miljoen. Daratumumab is ook geregistreerd voor patiënten die wel in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Als deze kosten worden meegerekend komen de totale uitgaven in 2022 uit op €156,5 miljoen (dit laatste is niet in de figuur weergegeven). Gedurende 2022 is daratumumab beschikbaar gekomen voor de behandeling van patiënten in de eerste lijn voor MM voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Behandelaren hebben daarbij voor die patiëntgroep daratumumab (in combinatie met lenalidomide en dexamethason) aangewezen als voorkeursbehandeling. De kans bestaat dat de totale kosten aan daratumumab daarom blijven stijgen. In het overzicht van de kostenontwikkeling zoals hieronder in figuur 2.3 weergegeven, zijn de vertrouwelijke prijsafspraken tussen het ministerie van VWS en de fabrikanten en de prijsafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten niet meegenomen.

Figuur 2.3: Kostenontwikkeling 2017-2022 uitgesplitst naar duur geneesmiddel voor patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen



De totale geneesmiddelkosten voor bortezomib voor patiënten die geen stamceltransplantatie hebben gekregen bedroegen in 2017 €17,0 miljoen en in 2022 €4,0 miljoen. Voor pomalidomide zijn de kosten gestegen van €4,7 miljoen in 2017 naar €9,4 miljoen in 2022. Kosten voor carfilzomib zijn over de gegeven periode relatief stabiel gebleven.

De hoogste uitgaven aan dit geneesmiddel waren in 2018 met een totaal van €5,7 miljoen. In de jaren 2019 – 2022 was de omzet relatief stabiel en fluctueerde tussen de €3,8 en €3,7 miljoen.

De kostenontwikkelingen van de niet nader beschreven MM geneesmiddelen zijn in de periode 2017 - 2022 over het algemeen stabiel gebleven en/of relatief bescheiden toe- of afgenomen ten opzichte van het totaal en worden daarom niet nader besproken.

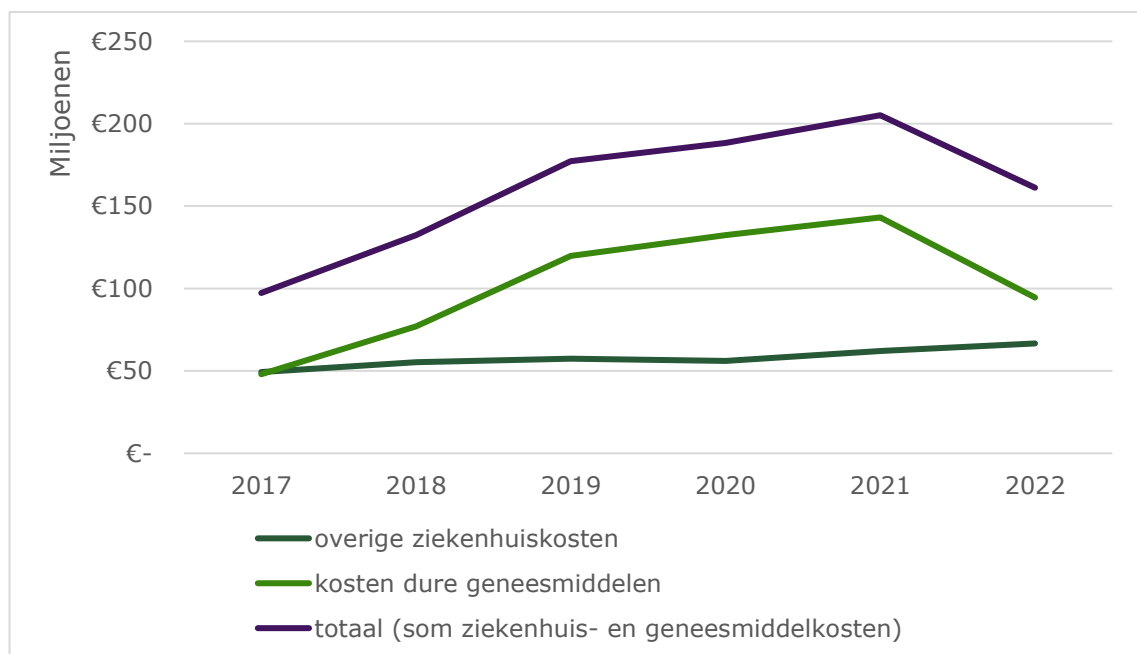
2.4.3 Kostenontwikkelingen rond patiënten die wel een stamceltransplantatie kregen

De groep patiënten die buiten de reikwijdte van dit rapport vallen zijn patiënten die wel in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Voor de volledigheid loont het ook een aantal cijfers te geven over patiënten die wel een stamceltransplantatie hebben gekregen. Deze patiëntengroep is toegenomen van ongeveer 2.600 in 2017 naar 4.000 in 2022.

De afgelopen vijf jaar zijn de gedeclareerde kosten van dure geneesmiddelen voor patiënten die een stamceltransplantatie hebben gekregen gestegen van €48,0 miljoen in 2017 naar €143,1 miljoen in het piekjaar van 2021 (zie figuur 2.4). In 2022 zijn deze kosten aan dure geneesmiddelen gedaald naar €94,5 miljoen. Deze bedragen zijn exclusief de resultaten van de vertrouwelijke sluisarrangementen, maar inclusief kortingen bedongen door zorgverzekeraars bij ziekenhuizen.

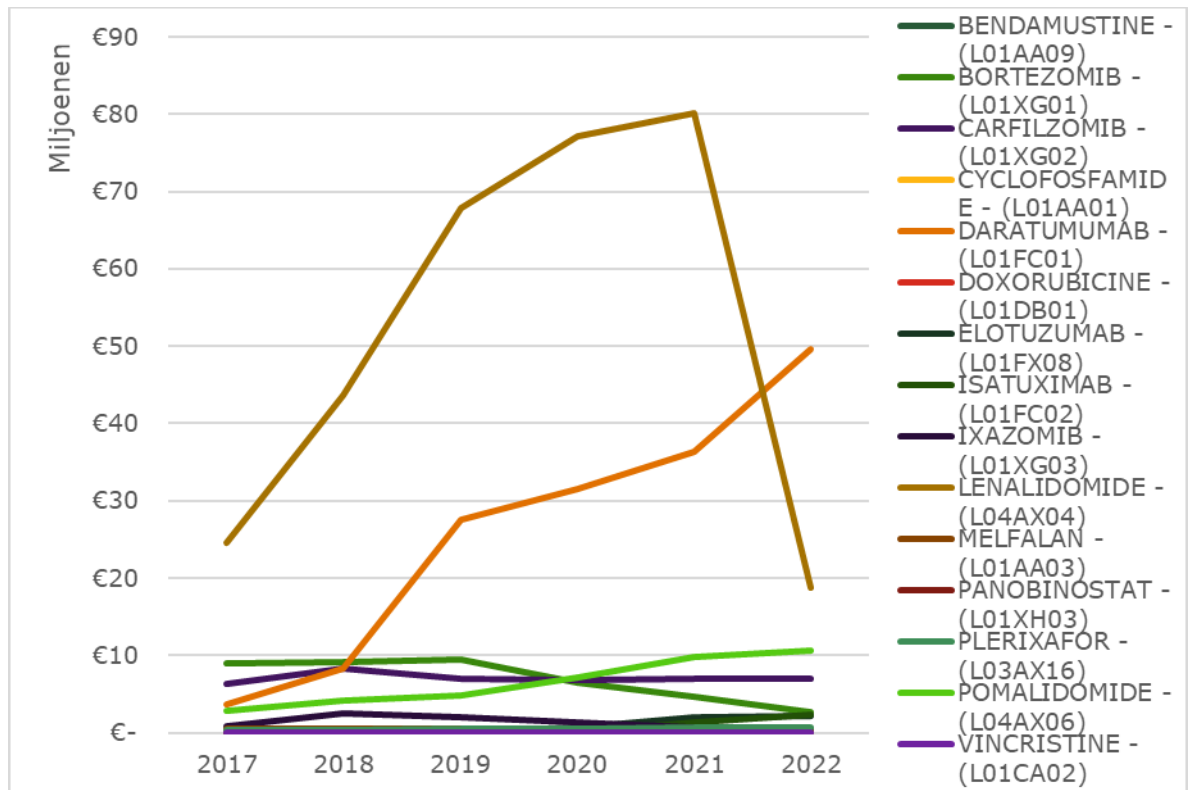
De kosten voor geneesmiddelen bedragen ook hier het merendeel van de totale behandelkosten. De kosten voor overige ziekenhuiskosten zijn over de jaren 2017 - 2022 gestegen van €49,3 miljoen in 2017 naar €66,6 miljoen in 2022. Het totale bedrag in 2022 voor de MM-zorg voor patiënten die wel een stamceltransplantatie kregen bedroeg €161,1 miljoen.

Figuur 2.4: Kostenontwikkeling 2017-2022 van dure geneesmiddelen en overige ziekenhuiskosten voor patiënten die een stamceltransplantatie hebben gekregen



Ook voor patiënten die wel een stamceltransplantatie hebben gekregen hebben zich verschillende kostenontwikkelingen op geneesmiddelniveau voorgedaan (zie figuur 2.5). Zo zijn de uitgaven van lenalidomide in de jaren 2021 en 2022 sterk gedaald, van respectievelijk € 80,2 naar € 18,9 miljoen. Kosten aan daratumumab maken een gestage groei door van € 3,6 miljoen in 2017 naar €27,5 in 2019 en €49,5 in 2022. De omzet van carfilzomib bleef in de periode 2017 – 2022 relatief stabiel rond de € 6,9 miljoen. De kosten van pomalidomide zijn sterk gestegen van € 2,8 miljoen in 2017 naar € 10,6 miljoen.

Figuur 2.5: Kostenontwikkeling 2017-2022 per geneesmiddel voor patiënten die een stamceltransplantatie hebben gekregen



2.5 Maatschappelijk aanvaardbare verhouding tussen gezondheidswinst en kosten

Het bovenstaande beeld geeft een terugblik op de overlevingswinst die voor patiënten met MM bereikt is. Ook is inzichtelijk gemaakt hoe de geneesmiddelenmarkt zich heeft ontwikkeld en welke kosten hier tegenover staan. Dit beeld geeft echter geen uitsluitsel over de toekomst en inzicht in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van geneesmiddelen die recentelijk beschikbaar zijn gekomen voor de patiënt.

Om inzicht te krijgen of de verwachte extra gezondheidswinst van nieuwe geneesmiddelen in een voor de maatschappij aanvaardbare verhouding staan tot extra kosten, heeft ESHPM een MM ziektemodel ontwikkeld voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. De beoordeling van dit model en de interpretatie van de uitkomsten zullen de focus van de hierop volgende hoofdstukken van dit rapport zijn.

3 Beoordeling netwerk meta-analyse

Voor het ziektegebied MM zijn veel behandelcombinaties beschikbaar, maar een onderlinge vergelijking tussen de verschillende behandelingen ontbreekt vaak. Een netwerk meta-analyse (NMA) is een techniek die het mogelijk maakt om drie of meer behandelingen simultaan in één analyse met elkaar te vergelijken, ook als die behandelingen niet in dezelfde studie zijn onderzocht. Behandelingen kunnen zo worden gerangschikt van meest effectieve behandeling naar minst effectieve behandeling. De doelstelling van dit hoofdstuk is het beoordelen of de kwaliteit van de NMA voldoende is om te dienen als input voor het ziektemodel. Het doel is niet om een conclusie te trekken over SWP. De effectschattingen uit de NMA worden vervolgens gebruikt als input voor het ziektemodel, dat in hoofdstuk 4 aan de orde komt.

In dit hoofdstuk wordt de NMA voor MM nader toegelicht. Eerst zullen de methode en resultaten van de NMA worden besproken. Vervolgens zal de kwaliteit (validiteit) van de NMA worden beoordeeld. Het hoofdstuk eindigt met een discussie en een conclusie over de validiteit van de NMA.

3.1 Netwerk meta-analyse voor multipel myeloom

Op verzoek van het Zorginstituut hebben onderzoekers van het ESPHM een NMA ontwikkeld binnen het indicatiegebied MM (zie bijlage drie).

3.1.1 Methode

De onderzoekers hebben een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd om relevante klinische studies te identificeren over de periode januari 1996 tot februari 2023. Ze gebruikten hiervoor de databanken van Embase, Ovid MEDLINE en Cochrane Central Register of Controlled Trials. Twee aparte PICO's werden opgesteld, een voor patiënten met nieuwe gediagnosticeerd multipel myeloom (NDMM) en een voor patiënten met gerecidiveerd/refractair multipel myeloom (RRMM). Twee onafhankelijke reviewers beoordeelden de gevonden studies. Indien de studie voldeed aan een van de twee PICO's werd deze geïnccludeerd in de analyse. Als uitkomstmaat werd de progressievrije overleving (PFS) of tijd tot progressie (TTP) als proxy voor PFS gehanteerd. Alleen fase III RCTs werden geïnccludeerd. De studies werden vervolgens beoordeeld op het risico op bias middels de Cochrane risk-of-bias tool for randomized studies (RoB 2).^[6] RCT's konden 'low risk of bias', 'some concerns' of 'high risk of bias' scores. Uit de studies werd de relatieve effectiviteit geëxtraheerd (hazard ratio [HR] en 95% betrouwbaarheidsinterval [95% CI] voor PFS of TTP). Indien de HR's en 95% CI's niet gerapporteerd waren, werden deze geëxtraheerd uit eerdere (netwerk) meta-analyses of geschat met behulp van de Kaplan-Meier curve.^[7]

Tabel 3.1 PICO voor het NDMM-netwerk

Populatie	Volwassen patiënten met NDMM die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie
Interventies	Regimes met tenminste één van de volgende geneesmiddelen: Bortezomib Carfilzomib Cyclofosfamide Daratumumab Dexamethason Elotuzumab Ixazomib Lenalidomide Melfalan Prednison Thalidomide
Comparators	Elk ander regime/geneesmiddel Placebo

Uitkomsten	PFS TTP (als proxy voor PFS)
Studieopzet	Gepubliceerde fase III RCT's (vanaf 1996)

Tabel 3.2 PICO voor het RRMM-netwerk

Populatie	Volwassen patiënten met RRMM
Interventies	Regimes met tenminste één van de volgende geneesmiddelen: Bortezomib Carfilzomib Cyclofosfamide Daratumumab Dexamethason Elotuzumab Isatuximab Ixazomib Lenalidomide Pomalidomide Prednison Thalidomide
Comparators	Elk ander regime/geneesmiddel Placebo
Uitkomsten	PFS TTP (als proxy voor PFS)
Studieopzet	Gepubliceerde fase III RCT's (vanaf 1996)

- a. Fase III RCT's waarin alleen patiënten zijn geïnccludeerd die eerder stamceltransplantatie hebben ondergaan, werden geëxcludeerd.

Er werden twee netwerken gecreëerd, één bij NDMM en één bij RRMM. Als bleek dat een studie niet verbonden was met het netwerk of vroegtijdig was beëindigd vanwege het niet behalen van de benodigde steekproefgrootte (*poor accrual*), werd de studie alsnog verwijderd. Voor beide netwerken werd een Bayesiaanse *random-effects* model gebruikt om de relatieve effecten (HR en 95% credible intervals [CrI]) op de PFS te berekenen op basis van het beschikbare directe en indirecte bewijs voor alle vergelijkingen. Om vast te stellen of er sprake was van heterogeniteit tussen RCT's binnen dezelfde vergelijking werd gebruik gemaakt van de I^2 -statistiek. Voor het testen van de coherentie werd binnen één vergelijking het directe en – indien aanwezig – indirecte bewijs uitgesplitst om na te gaan of de effecten overlappen.

De referentiebehandeling is de behandeling waartegen de andere behandelopties worden afgezet (HR = 1). De onderzoekers hebben ervoor gekozen om de meest gegeven behandeling (vóór de markttoelating van daratumumab) in de NDMM- en RRMM-setting in Nederland te selecteren als referentiebehandeling. Dit was bortezomib, melfalan, prednison (VMP) in de NDMM-setting en lenalidomide (Rd) in de RRMM-setting.

3.1.2 Resultaten

3.1.2.1 Literatuurzoekopdracht

In totaal werden 14.194 records geïdentificeerd met de literatuurzoekopdracht. Na het verwijderen van duplicaten en het screenen van de titel en abstract, bleven 570 publicaties over voor de screening op basis van de volledige tekst. Uiteindelijk werden 101 publicaties over 70 verschillende RCT's geïnccludeerd. Van de 36 RCT's (50 publicaties) die relevant waren voor het NDMM-netwerk, werden er 5 geëxcludeerd. Hiervan hadden er 4 geen verbinding met het netwerk en was één studie vroegtijdig beëindigd vanwege het niet behalen van de benodigde steekproefgrootte. Bij RRMM werden er vier van de 34 RCT's (51 publicaties) verwijderd (drie vanwege geen connectie met het netwerk; één vanwege het niet behalen van de benodigde steekproefgrootte).

3.1.2.2 Studiekarakteristieken

In het netwerk voor NDMM-patiënten waren 27 verschillende behandelregimes geïnccludeerd die zijn onderzocht in 31 RCT's. De meerderheid van de RCT's was open-label (77%). PFS was de primaire uitkomstmaat in 68% van de RCT's. De studiegrootte varieerde van 115 patiënten tot 1.852 patiënten, met een mediane leeftijd uiteenlopend van 63 tot 79 jaar. Het percentage mannelijke patiënten varieerde tussen de 38% en 63%. De vervolgduur van de studie varieerde van 6,6 maanden tot 84 maanden. Verdere baselinekarakteristieken van de patiënten staan niet beschreven in het rapport van ESHPM.

Bij 30 van de 31 RCT's was er data beschikbaar over de PFS. Eén RCT rapporteerde de *event-free survival*, gedefinieerd als tijd vanaf de start van de therapie tot aan ziekteprogressie, relapse, dood of laatste follow-up. Deze werd gebruikt als proxy voor PFS. Bij 19 van de 30 RCT's werd PFS gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot progressie of dood. Bij 6 RCT's werd relapse meegeteld als PFS-event, bij 1 RCT telde dood niet mee als event en bij 4 RCT's was er geen exacte definitie van PFS gegeven. Verder werden de resultaten voor PFS bij 20 RCT's gehaald uit de gepubliceerde studie, bij 7 studies gehaald uit eerdere (netwerk) meta-analyses en in 4 gevallen geschat op basis van de Kaplan-Meier curves.

In het netwerk voor RRMM-patiënten waren 31 verschillende behandelregimes geïnccludeerd, die zijn onderzocht in 30 RCT's. De meerderheid van de RCT's was open-label (77%). PFS was de primaire uitkomstmaat in 74% van de RCT's. De studiegrootte varieerde van 93 patiënten tot 929 patiënten, met een mediane leeftijd uiteenlopend van 59 tot 71 jaar. Het percentage mannelijke patiënten varieerde tussen de 42% en 63%. De kortste en langste studie hadden een mediane follow-up duur van respectievelijk 5,6 maanden en 85,1 maanden. Verdere baselinekarakteristieken van de patiënten staan niet beschreven in het rapport van ESHPM.

Bij 24 van de 30 RCT's was er data beschikbaar over de PFS. Bij de overige 6 RCT's werd de TTP gebruikt als proxy voor PFS. Van de 24 RCT's waarbij data over de PFS beschikbaar was, werden in 23 RCT's PFS gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot progressie of dood. Bij 1 RCT werd een relapse ook meegeteld als een PFS-event. Van de 6 RCT's waarbij alleen data over de TTP beschikbaar was, werd in 4 gevallen de TTP gedefinieerd als de tijd tot aan progressie, bij 1 RCT als de tijd tot aan progressie of dood en bij 1 RCT ontbrak de exacte definitie. Verder konden de resultaten voor PFS bij 25 RCT's gehaald worden uit de gepubliceerde studie, bij 3 studies werden deze gehaald uit eerdere (netwerk) meta-analyses en in 2 gevallen geschat op basis van de Kaplan-Meier curves.

3.1.2.3 Risico op bias

In het netwerk van NDMM-patiënten werden 23 van de 31 RCT's door de onderzoekers ingeschaald als een laag risico op bias. Slechts bij 1 RCT werd het risico hoog ingeschaald door een ernstig risico op bias vanwege ontbrekende data. Bij de overige 7 RCT's was er sprake van 'some concerns' volgens de onderzoekers.

In het netwerk van RRMM-patiënten werden 23 van de 30 RCT's door de onderzoekers ingeschaald als een laag risico op bias. Bij 2 RCT's werd het risico hoog ingeschaald door een ernstig risico op bias vanwege ontbrekende data. Bij de overige 5 RCT's was er sprake van 'some concerns' volgens de onderzoekers.

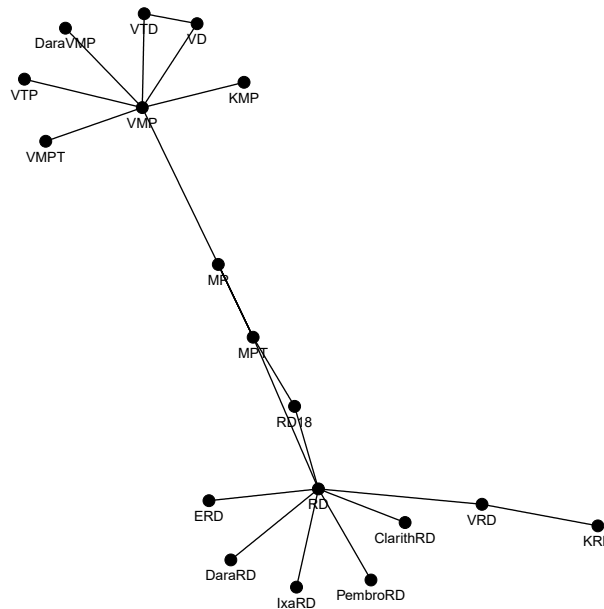
3.1.2.4 Netwerkdigram en forest plot

Het totale NDMM-netwerk bestond uit 27 verschillende behandelcombinaties onderzocht in 31 RCT's. Deze zijn weergegeven in een netwerkdigram in het ESHPM-rapport. Te zien is dat een aantal behandelingen vooral met VMP zijn vergeleken en een aantal vooral met Rd. In het rapport staan tevens de behandel-effecten van de verschillende combinatiebehandelingen vermeld bij NDMM-patiënten ten opzichte van VMP (referentiebehandeling). De behandelingen staan in rangorde van het meest effectieve regime naar het minst effectieve op basis van de puntschatter. De meest effectieve behandelopties op basis van de puntschatter zijn DaraVMP (HR 0,42 [95% CrI 0,25 – 0,71]), DaraRd (HR 0,47 [95% CrI 0,18 – 1,25]) en VMPT (HR 0,58 [95% CrI 0,34 – 0,99]).

DaraVMP, D en DI hadden geen overlappend 95%-CrI met de referentiebehandeling. De I^2 -statistiek was 74%, hetgeen duidt op (niet wenselijke) substantiële heterogeniteit tussen studies waarin dezelfde vergelijking wordt onderzocht.

De onderzoekers hebben een additionele analyse toegevoegd vanwege de hoge heterogeniteit en incoherentie in het bovengenoemde totale NDMM-netwerk. In deze additionele analyse is indirect bewijs verwijderd in verband met de geconstateerde discrepantie tussen het directe en indirecte bewijs. Op basis hiervan hebben de onderzoekers 12 RCT's verwijderd.¹ Het vernieuwde netwerkdiagram van de bovengenoemde analyse is weergegeven in Figuur 3.1. De vernieuwde forest plot is weergegeven in Figuur 3.2. Dezelfde drie behandelregimes zijn nog steeds het meest effectief (DaraVMP, DaraRd, VMPT). Naast DaraVMP heeft ook VMPT geen overlappend 95%-CrI met de referentiebehandeling. De puntschatters van DaraVMP en VMPT bleven hetzelfde. De puntschatter van DaraRd daarentegen ging van HR 0,59 naar 0,47, waardoor het behandelregime op de tweede in plaats van derde plek staat. In deze additionele analyse was de I^2 -statistiek 31%, hetgeen overeenkomt met geen relevante heterogeniteit. N.B.: Deze additionele analyse is gebruikt als input voor het ziektemodel voor de NDMM-setting.

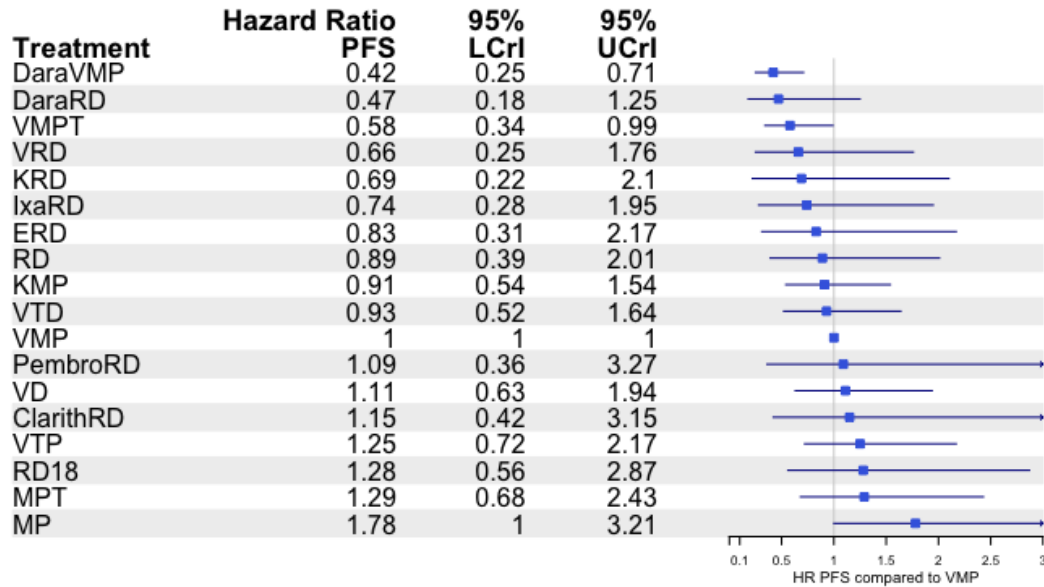
Figuur 3.1. Netwerkdigram van combinatiebehandelingen NDMM: additionele analyse (gebruikt als input voor ziektemodel)



C, cyclophosphamide; Clarith, Clarithromycin; D, dexamethasone; Dara, daratumumab; E, elotuzumab; I, interferon alpha-2b; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; M, melphalan; P, prednisone; Pembro, pembrolizumab; R, lenalidomide; T, thalidomide; V, bortezomib.

Figuur 3.2: Behandeleffecten van meest effectief naar minst effectief: additionele analyse NDMM-netwerk (gebruikt als input voor het ziektemodel)

¹ Dit is gebaseerd op de aanname dat de relatieve effectiviteit van VMP versus Rd volgens de experts het best gehaald kan worden uit de FIRST-studie. Volgens de FIRST studie is de HR voor PFS voor de vergelijking Rd versus MPT 0,69. In de base-case analyse wordt de HR voor deze vergelijking mede bepaald door indirect bewijs, wat resulteert in een HR van 0,89. Door het verwijderen van het indirecte bewijs in de scenario-analyse wordt de HR voor Rd versus MPT weer 0,69. Deze HR is volgens (klinische) experts meer plausibel dan de HR van 0,89 en wordt als basecase gebruikt voor het model.

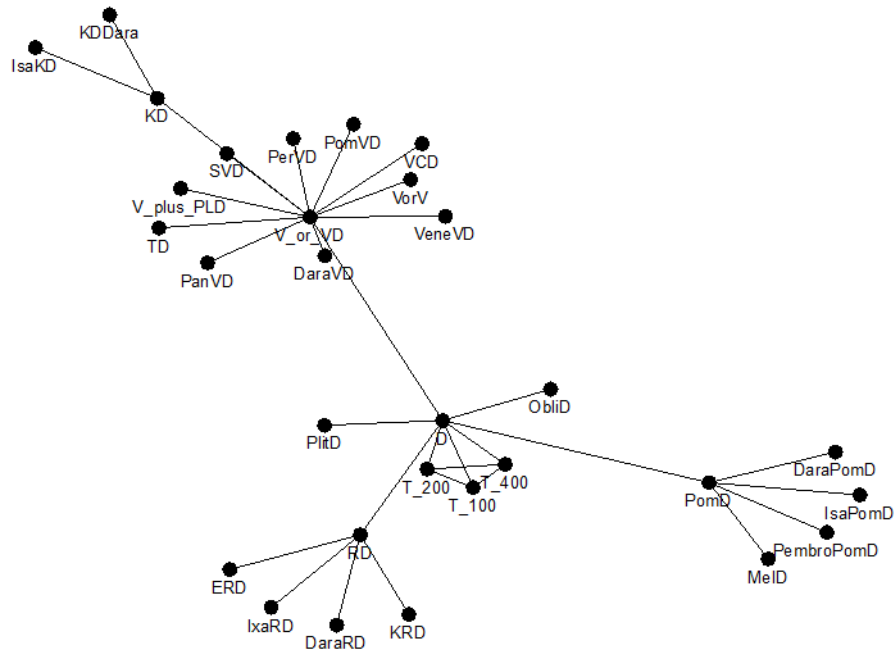


Clarith, Clarithromycin; D, dexamethasone; Dara, daratumumab; E, elotuzumab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; M, melphalan; P, prednisone; Pembro, pembrolizumab; R, lenalidomide; T, thalidomide; V, bortezomib.

Het RRMM-netwerk bestond uit 31 verschillende behandelcombinaties onderzocht in 30 RCT's. Op basis van de gevonden studies in de RRMM-setting vormde zich niet één netwerk maar twee separate netwerken. Deze netwerken waren onderling niet verbonden met elkaar, omdat geen van de geneesmiddelen uit netwerk A direct vergeleken was in een studie met een van de geneesmiddelen uit netwerk B. Om netwerk A met netwerk B te verbinden en zo alle 31 behandelopties met elkaar te kunnen vergelijken, is de assumptie gedaan dat bortezomib monotherapie (V) even effectief is als bortezomib/dexamethason (Vd) op basis van een eerder uitgevoerde NMA voor RRMM.^[8] Het is echter nog onderwerp van discussie of bortezomib/dexamethason niet effectiever is dan bortezomib monotherapie.^[9, 10] Daarom is er tevens een scenario-analyse uitgevoerd waarin deze assumptie niet werd gedaan. Dit wordt later in dit hoofdstuk besproken (paragraaf 3.2.5.3).

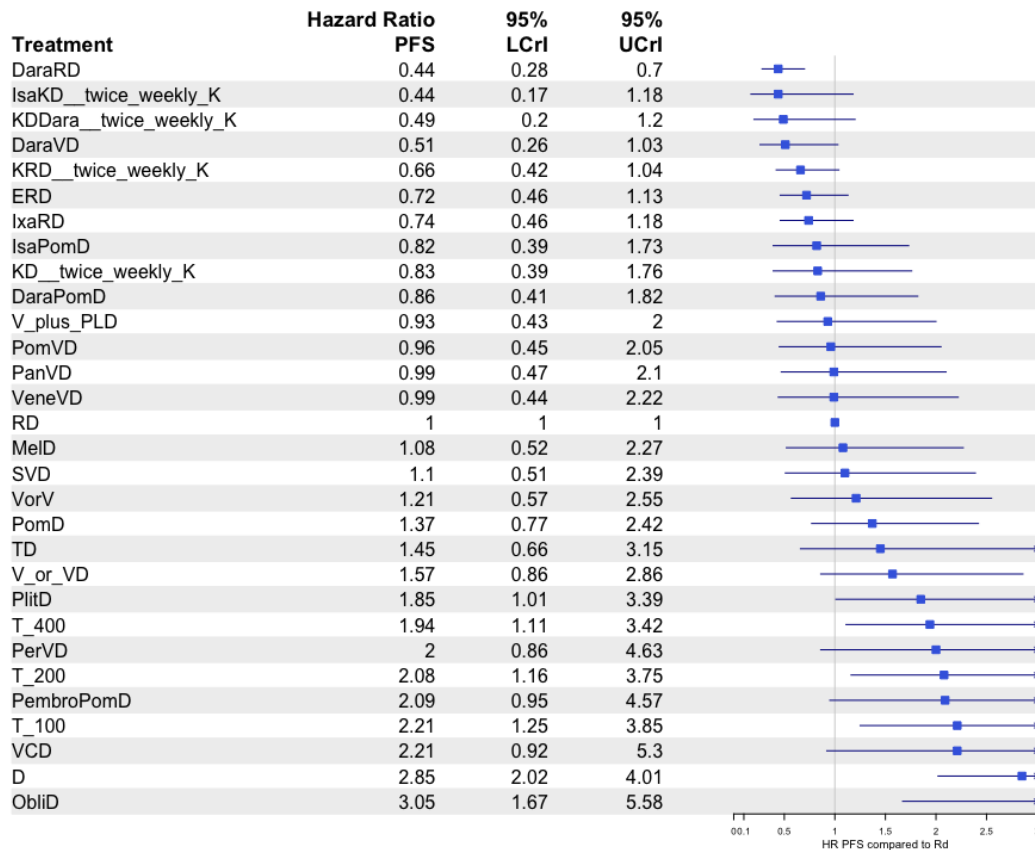
Het netwerkdigram voor de RRMM-setting is weergegeven in Figuur 3.3. Te zien is dat er studies zijn waarin behandelingen vooral met Vd (of V) zijn vergeleken (bovenin het diagram) en vooral met Rd (onder in het diagram). In Figuur 3.4 staan de NMA-schattingen van alle behandelopties ten opzichte van Rd (referentiebehandeling) bij RRMM-patiënten. De meest effectieve behandelopties op basis van de puntschatter zijn DaraRd (HR 0,44 [95% CrI 0,28 – 0,70]), IsaKd (HR 0,44 [95% CrI 0,17 – 1,20]), KdDara (HR 0,49 [95% CrI 0,20 – 1,20]) en DaraVd (HR 0,51 [95% CrI 0,26 – 1,00]). Alleen DaraRd had geen overlappend 95%-CrI met de referentiebehandeling. De I²-statistiek was 0%.

Figuur 3.3: Netwerkdigram voor alle combinatiebehandelingen bij RRMM



C, cyclophosphamide; D, dexamethasone; Dara, daratumumab; E, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Mel, melflufen; Obli, oblimersen sodium; Pan, panobonistat; Pembro, pembrolizumab; Per, perifosine; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; Plit, plitidepsine; Pom, pomalidomide; R, lenalidomide; S, selinexor; T, thalidomide; V, bortezomib; Vene, venetoclax; Vor, vorinostat.

Figuur 3.4: Behandelresultaten van meest effectief naar minst effectief: RRMM-netwerk



C, cyclophosphamide; D, dexamethasone; Dara, daratumumab; E, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Mel, melflufen; Obli, oblimersen sodium; Pan, panobonistat; Pembro, pembrolizumab; Per, perifosine; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; Plit, plitidepsine; Pom, pomalidomide; R, lenalidomide; S, selinexor; T, thalidomide; V, bortezomib; Vene, venetoclax; Vor, vorinostat.

3.2 Beoordeling kwaliteit netwerk meta-analyse

Voor de beoordeling van de kwaliteit van de NMA heeft het Zorginstituut het Cochrane handbook als uitgangspunt genomen.^[11] In het Cochrane handbook worden richtlijnen gegeven voor de criteria waarmee de kwaliteit van onder andere een NMA kan worden beoordeeld. De volgende criteria worden genoemd: het risico op bias van de geïncludeerde studies, heterogeniteit, transitiviteit en coherentie. Deze criteria zullen per subparagraaf worden toegelicht. Daarnaast zijn er verschillende scenario-analyses uitgevoerd om het effect van een onzekerheid op het resultaat te toetsen, en daarmee de robuustheid van de resultaten. Dit wordt beschreven in een aparte subparagraaf (3.2.5). Aan het eind van dit hoofdstuk worden alle criteria gewogen en kan een conclusie worden getrokken over de validiteit van de NMA.

3.2.1 Risico op bias

Het risico op bias zegt iets over de mate van vertekening van het effect in de individuele studies. Een laag risico op bias betekent dat er weinig vertekening van het effect is, terwijl bij een hoog risico op bias het effect waarschijnlijk is vertekend. Wanneer bij de meerderheid van de studies er sprake is van een hoog risico op bias, neemt de validiteit van de NMA als geheel af.

De onderzoekers hebben per studie het risico op bias beoordeeld. De beoordelingen werden uitgevoerd door een onderzoeker en gecontroleerd door een tweede onderzoeker. Discrepancies werden opgelost door consensus of door het betrekken van een derde onderzoeker. De beoordeling op het risico op bias werd niet gebruikt om studies te excluseren. In de additionele analyse van het NDMM-netwerk, welke gebruikt is als input voor het ziektemodel, had geen van de studies een hoog risico op bias. Het risico op bias is derhalve in het NDMM-netwerk geen punt van discussie. In de RRMM-setting hadden twee studies een hoog risico op bias. De onderzochte regimes in deze studies behoren niet tot de meest effectieve regimes en betreffen tevens niet één van de 6 sluisgeneesmiddelen waarover geadviseerd moet worden. Daarnaast betreft het duidelijk de minderheid van de studies waarbij er sprake is van een hoog risico op bias. Derhalve acht het Zorginstituut de kans klein dat de twee studies grote invloed hebben op de uitkomsten van de NMA in de RRMM-setting.

3.2.2 Heterogeniteit

Als de effecten van verschillende studies waarin dezelfde vergelijking onderzocht is sterk verschillen (i.e. meer verschillen dan verwacht wordt op basis van kans alleen), is er sprake van heterogeniteit. Dat is niet wenselijk en het verkleint het vertrouwen in de gevonden effecten. Heterogeniteit kan onderzocht worden middels de I^2 -statistiek. Volgens het Cochrane Handbook is er tussen 0 en 40% geen sprake van belangrijke heterogeniteit.

In de additionele analyse van het NDMM-netwerk waarin meerdere studies op basis van advies van klinische experts zijn geëxcludeerd, was de I^2 31%. Er is dus geen sprake van belangrijke heterogeniteit. In het RRMM-netwerk was de I^2 0% en is tevens geen sprake van heterogeniteit.

3.2.3 Transitiviteit

Een voorwaarde voor het uitvoeren van een NMA is dat er sprake is van transitiviteit. De trials zijn dan vergelijkbaar wat betreft effectmodificerende factoren. Effectmodificerende factoren zijn persoonsgebonden factoren die een verschil in behandelingseffect veroorzaken maar niet de behandeling of de uitkomst zijn. De voorwaarde van transitiviteit zorgt ervoor dat verschillen in behandelingseffecten daadwerkelijk komen door de verschillende behandelingen, en niet door verschillen in deze effectmodificerende factoren. Voor het beoordelen van de transitiviteit assumptie is het van belang te weten of er effectmodificerende factoren zijn bij de desbetreffende indicatie. Dit kan middels het raadplegen van de literatuur of expert opinies.

Met de meest belangrijke effectmodificerende factor, namelijk de behandelingsstatus, is rekening gehouden door aparte NMA's uit te voeren voor NDMM en RRMM.

Daarnaast zijn de studies waarin uitsluitend patiënten waren opgenomen die stamceltransplantatie hebben ondergaan in de RRMM setting geëxcludeerd. In de geselecteerde studies was de rapportage van bekende effectmodificerende factoren wisselend en deels ontbrekend. Om die reden hebben de onderzoekers samen met de klinische experts de RCT's besproken die in aanmerking kwamen voor inclusie in de NMA door discrepanties te identificeren tussen hazard ratio's uit de NMA en die uit de individuele RCT's, alsook tussen de hazard ratio's vanuit direct bewijs ten opzichte van die verkregen uit indirect bewijs.

Daarnaast heeft een kwantitatief onderzoek van Rose et al. (2023) effectmodificatie bij RRMM onderzocht voor de variabelen refractaire status en behandellijn. De conclusie luidde dat effectmodificatie door deze factoren verwaarloosbaar klein is in goed uitgevoerde NMA's. De onderzoekers hebben ook naar andere variabelen gekeken, maar vonden geen variabelen die een sterke en consistente effectmodificerende werking hadden bij RRMM.^[12]

Verder hebben de onderzoekers gekozen voor een *random effects* model en niet voor een *fixed effects* model. Het *random effects* model gaat er vanuit dat er verschillen zijn tussen trials (heterogeniteit), inclusief eventuele verschillen in de distributie van effectmodificerende factoren (transitiviteit), en geeft daarmee meer ruimte voor onzekerheid. Het *fixed effects* model neemt daarentegen aan dat er één werkelijk effect is voor alle RCTs binnen een vergelijking. Tezamen genomen lijkt er aan de transitiviteit assumptie te zijn voldaan.

3.2.4 Coherentie

De statistische manifestatie van transitiviteit is coherentie, ook wel consistentie genoemd. Wanneer er sprake is van coherentie, is er geen verschil in het effect tussen het directe en indirecte bewijs van een vergelijking.

Coherentie is door de onderzoekers onderzocht door vergelijkingen tussen behandeling A en B, die gebaseerd zijn op zowel direct als indirect bewijs, te toetsen op discrepanties tussen het directe effect en het geschatte indirecte effect. Voor de additionele analyse van het NDMM-netwerk waren er geen vergelijkingen waar zowel direct als indirect bewijs voor beschikbaar is. Hier is coherentie niet getoetst. Voor het RRMM-netwerk wees bij één vergelijking de puntschatter van het directe bewijs een andere kant op dan de puntschatter van het indirecte bewijs (D vs T 100 mg; Appendix 4 in het ESPHM-rapport). De p-waarde liet echter geen statistisch significant verschil zien. Het Zorginstituut acht derhalve de kans klein dat er sprake is van incoherentie.

3.2.5 Overige scenario-analyses

3.2.5.1 Bayesiaans vs. frequentistisch model

De onderzoekers hebben voor de NMA een Bayesiaans model gebruikt, wat resulteert in puntschatters en geloofwaardigheidsintervallen (*credible intervals*, CrI). Het merendeel van de NMA's wordt met de Bayesiaanse methode uitgevoerd. Een andere manier is de frequentistische aanpak, wat resulteert in puntschatters en 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Hoewel deze methodes een verschillende kijk hebben op onzekerheid in een NMA, zijn de puntschatters, en daarmee de rangorde, in de meeste gevallen hetzelfde. In het Bayesiaanse framework is echter meer ruimte voor onzekerheid, resulterend in bredere 95%-CrI's. Het maakt daarnaast het gebruik van 'priors' mogelijk (i.e. extra informatie die *a priori* bekend is over specifieke parameters), hetgeen voor een ziektemodel van belang kan zijn.^[13]

De onderzoekers hebben in een scenario-analyse het model gerund volgens een frequentistisch framework. De puntschatters zijn min of meer hetzelfde gebleven en de rangorde is hetzelfde gebleven in zowel de NDMM- en RRMM-setting. Dit laat zien dat de puntschatters en de rangorde niet aan grote veranderingen onderhevig zijn bij een andere modelkeuze. Wel zijn de 95%-betrouwbaarheidsintervallen een stuk smaller, waardoor sommige combinatiebehandelingen nu geen overlap meer hebben met de referentiebehandeling.

3.2.5.2 Wisselende referentiebehandeling

Als referentiebehandeling is in de NMA het behandelregime gekozen wat het meest in Nederland werd toegepast (vóór de markttoelating van daratumumab). De onderzoekers hebben in een sensitiviteitsanalyse getoetst wat de impact van een andere referentiebehandeling is op de resultaten binnen het NDMM-netwerk. De selectie van Rd in plaats van VMP als referentie had geen effect op de rangorde van de verschillende regimes, met DaraVMP, DaraRd en VMPT als de meest effectieve behandelopties. Wel had het wijzigen van de referentiebehandeling invloed op de breedte van de CrI's. Zo overlaptten de CrI's van DaraVMP en VMPT niet met de referentie wanneer VMP de referentie was (want minder onzekerheid in de vergelijking DaraVMP versus VMP), maar overlappen ze wel wanneer Rd is geselecteerd als referentie (want meer onzekerheid in de *indirecte* vergelijking DaraVMP versus Rd). Het tegenovergestelde is waar voor DaraRd (geen overlap met Rd als dit de referentie is; wel overlap bij VMP als referentie). De keuze voor de referentiebehandeling beïnvloedt niet de rangorde op basis van effectiviteit van de combinatiebehandelingen, maar wel of de geloofwaardigheidsintervallen van de behandel-effecten overlappen. De selectie van Vd in plaats van Rd als referentie veranderde ook in het RRMM-netwerk niet de rangorde van de combinatiebehandelingen en leidde tot verhoogde precisie van Vd-gebaseerde regimes. Dit laat zien dat de puntschatters en de rangorde niet aan grote veranderingen onderhevig zijn bij de selectie van een andere referentiebehandeling.

3.2.5.3 Zonder assumptie Vd is gelijkwaardig aan V

In de RRMM-setting ontstond niet één netwerk, maar twee afzonderlijke netwerken. Dit komt doordat bortezomib (V) en lenalidomide (Rd) niet (in één RCT) met elkaar zijn vergeleken. Om de netwerken met elkaar te verbinden, en zo uitspraken te kunnen doen over alle behandelingen in de RRMM-setting, hebben de onderzoekers de aanname gedaan dat Vd en V gelijkwaardig zijn in termen van effectiviteit (PFS). De onderzoekers geven daarbij aan dat er bij het ontbreken van direct vergelijkende studies onzekerheid bestaat rondom deze aanname door een tweetal bevindingen.

In de klinische praktijk wordt bortezomib gecombineerd met dexamethason ter vermindering van de toxiciteit en met het doel de therapietrouw en daarmee de effectiviteit te verhogen. Daarnaast was de effectiviteit van Vd in de observationele studie van Dimopoulos et al. (2015) op basis van 109 matched pairs, groter dan van V (HR voor PFS 0,60).^[10]

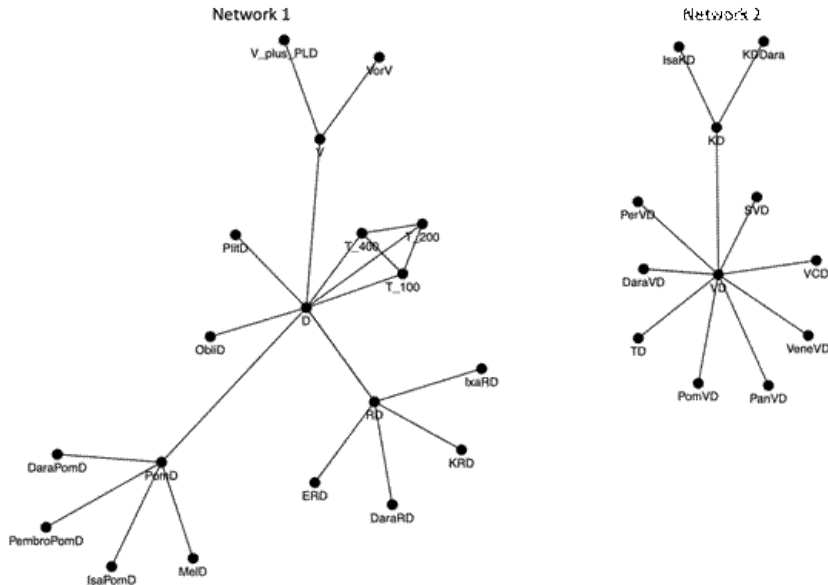
De onderzoekers geven aan dat het beschikbare bewijs geen uitsluitsel geeft dat Vd bewezen effectiever is dan V:

- Het gebruik van observationele, gematchte retrospectieve data, zoals de studie van Dimopoulos et al., is onderhevig aan bias;
- In de studie van Dimopoulos et al. is een belangrijke prognostische factor (B2 microglobulin) niet meegenomen;
- De publicatie van Schmitz et al. (2018) identificeert, in tegenstelling tot de studie van Dimopoulos, juist een lagere HR voor V ten opzichte van Vd met een zeer brede range (HR 0,87; 95% BI 0,58 – 1,30).^[14]
- Een andere studie, waarin V is vergeleken met dexamethason toegevoegd aan V bij patiënten die geen goede respons hadden op V monotherapie, vond geen verschil in effect op PFS.^[15]
- De uitkomsten van de NMA met de assumptie dat V gelijkwaardig is aan Vd zijn voorgelegd aan klinici (klankbordgroep). Hierbij is geconcludeerd dat de uitkomsten vanuit klinisch perspectief logisch zijn.

Omdat de assumptie $V = Vd$ in de literatuur onderwerp is van discussie, heeft het Zorginstituut de onderzoekers verzocht een scenario te onderzoeken waarin beide netwerken los van elkaar worden geanalyseerd. Er ontstaat een netwerk 1 waarbij de referentiebehandeling Rd blijft en een netwerk 2 waarbij de referentiebehandeling Vd is geworden. Figuur 3.5 laat beide netwerken afzonderlijk zien.

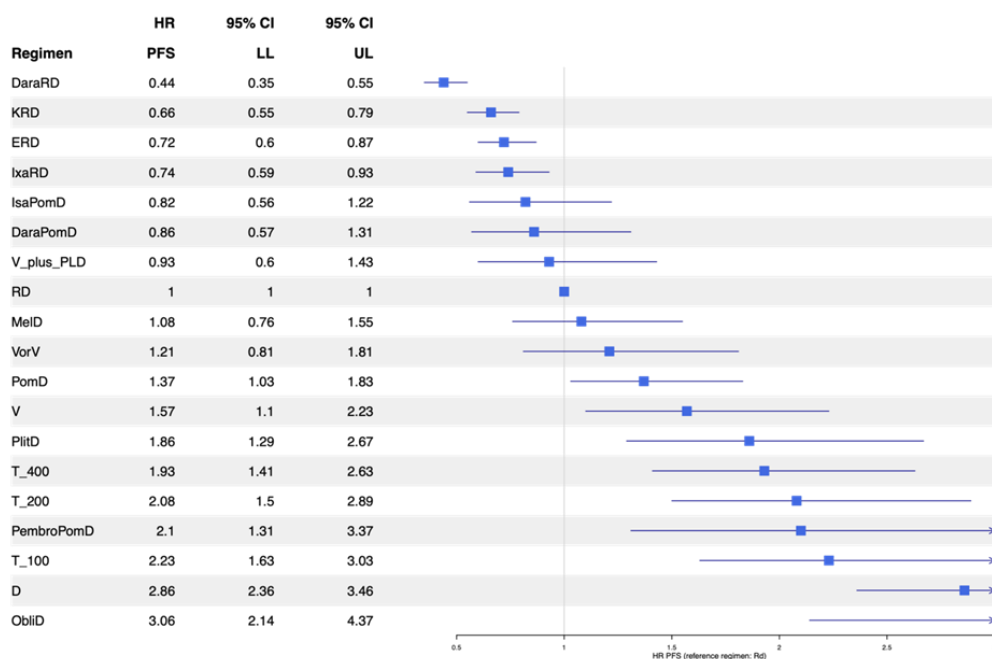
De NMA-schattingen van beide netwerken zijn weergegeven in Figuur 3.6. Aangezien in netwerk 1 de referentiebehandeling hetzelfde is gebleven, zijn de NMA-schattingen hetzelfde als in de basecase. In netwerk 2 is de referentiebehandeling veranderd (niet Vd of V, maar alleen Vd). Hierdoor zijn de puntschatters veranderd. Echter, dit resulteerde niet in een andere rangorde. Door het opsplitsen van het RRMM-netwerk kunnen behandelingen met Rd niet meer direct vergeleken worden met Vd en kunnen er geen uitspraken worden gedaan over hoe behandelregimes uit netwerk 1 zich verhouden tot behandelregimes uit netwerk 2.

Figuur 3.5. RRMM-netwerk opgesplitst in netwerk 1 en 2

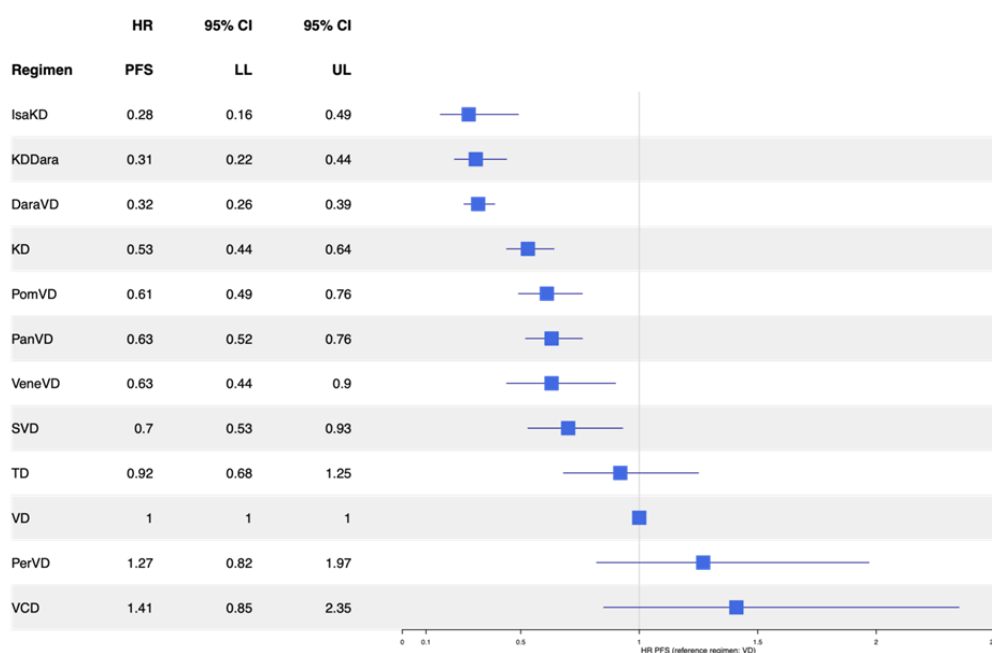


Figuur 3.6 NMA-schattingen in netwerk 1 en 2 in RRMM-setting (scenario-analyse zonder Vd = V assumptie met frequentistische aanpak)

Network 1



Network 2



3.2.6 Overige punten van aandacht

3.2.6.1 Compleetheid NMA

Er zijn alleen RCT's geïncludeerd in de NMA. Over het algemeen heeft dit de voorkeur, gezien de hogere validiteit van de resultaten en een verminderd risico op bias.^[6] Dit betekent echter dat behandelingen onderzocht in enkelarmige fase II studies, zoals de CAR-T producten of bispecifieke antistoffen, niet in de NMA zijn opgenomen. Er kan derhalve geen uitspraak worden gedaan over de relatieve effectiviteit van deze behandelingen ten opzichte van de behandelingen die wél zijn opgenomen in het netwerk.

3.2.6.2 Geometrie netwerk

In de netwerkdiagrammen van NDMM en RRMM zijn veel verschillende behandelingen onderzocht die gebaseerd zijn op veelal één studie. Doordat er weinig directe vergelijkingen zijn (weinig 'closed loops'), is het merendeel van de theoretisch mogelijke vergelijkingen gebaseerd op indirect bewijs. Wanneer in een netwerk veel bewijs is gebaseerd op indirecte vergelijkingen, wordt de nauwkeurigheid van de schattingen lager (oftewel, bredere geloofwaardigheidsintervallen). Dit creëert meer onzekerheid in het netwerk.

Verder zijn veel behandelingen gecentreerd rondom een paar comparators. Zo is er bijvoorbeeld bij NDMM een aantal behandelingen vergeleken met VMP en een aantal met Rd. Dit komt doordat de studies zo zijn opgezet. Het resultaat is een wat verspreid, 'dungezaaid' netwerk, waarin meerdere behandelingen zijn gecentreerd rondom een comparator. Zoals de scenario-analyse in subparagraaf 3.2.5.2 ook liet zien, heeft daardoor de keuze voor de referentiebehandeling gevolgen voor de breedte van de geloofwaardigheidsintervallen en daarmee de overlap met andere geloofwaardigheidsintervallen. Uitspraken over statistisch significante verschillen tussen behandelingen op basis van het gebrek aan overlap in geloofwaardigheidsintervallen in de NMA dienen derhalve te worden vermeden.

3.2.6.3 Gecombineerde behandellijnen bij RRMM

In het RRMM-netwerk werden studies geïncludeerd die grotendeels vanaf de tweede lijn en meer plaatsvonden. Het bleek in de praktijk lastig om deze lijnen uit elkaar te halen, omdat studies niet altijd het onderscheid in lijnen maakten binnen de RRMM-setting. Een inclusiecriteria was bijvoorbeeld 'een tot drie eerdere lijnen', 'minimaal een eerdere lijn' of 'twee of meer eerdere lijnen'. Door het samenvoegen van de tweede en derde lijn wordt de assumptie gedaan dat de relatieve effectiviteit van een behandeling in deze lijnen hetzelfde is. Mogelijk is het effect in de tweede lijn hierdoor onderschat en het effect in de derde lijn overschat. Aan de andere kant zagen de onderzoekers geen eenduidig beeld in effecten in de tweede en derde lijn (m.a.w. het effect was niet altijd kleiner in de derde lijn dan in de tweede lijn). Ook vanuit de studie van Rose et al. (2023) blijken de behandellijnen in de RRMM-setting geen belangrijke effectmodificerende factor.^[12]

3.2.6.4 PFS

In de NMA is de PFS gebruikt als primaire uitkomstmaat voor de relatieve effectiviteit. De ESHPM-onderzoekers hebben geen OS opgenomen in de NMA omdat dit geen primair eindpunt is bij een meerderheid van de trials, en omdat OS-data zelden matuur is bij recentere studies met korte follow-up (bijv. de studie met DaraVMP had een mediane follow-up duur van 16,5 maanden). Daarnaast was er sprake van cross-over in studies, waardoor het onduidelijk was of het effect toe te wijzen was aan de interventie of aan een verschil in vervolghandelingen tussen beide armen.

Een nadeel van het gebruik van de PFS is dat het een meer heterogene uitkomstmaat is dan de OS. Zo zijn er verschillende manieren om PFS te meten (bijvoorbeeld verschil in tijdsintervallen) en te definiëren (bijvoorbeeld met of zonder relapse erbij). Ook ontbrak rapportage van de PFS in sommige studies in de RDMM-setting. De tijd tot progressie (TTP) werd dan gebruikt als proxy voor de PFS. Het Zorginstituut heeft de onderzoekers verzocht een scenarioanalyse uit te voeren waarin de NMA alleen de studies bevat waarbij PFS is gerapporteerd. Dit bleek niet mogelijk te zijn, omdat de netwerken niet meer in stand bleven door de exclusie van de studies (n=7 in de NDMM-setting; n=5 in de RRMM-setting). De onderzoekers hebben laten zien dat de HR's van de TTP ongeveer 90% zijn van de HR's van de PFS. Dit komt neer op een relatief verschil van 0,04 tot 0,09. Het effect op de TTP is groter dan op de PFS. Daarmee leidt het gebruik van de TTP als proxy voor PFS bij sommige vergelijkingen mogelijk tot een kleine overschatting van de relatieve effectiviteit.

3.2.6.5 Proportional hazards assumptie

Bij het vergelijken van twee of meerdere interventies wordt vrijwel altijd de simplistische aanname gedaan dat de hazard ratio constant blijft gedurende de follow-up periode, terwijl de hazard in werkelijkheid niet altijd constant blijft. Deze aanname wordt de *proportional hazards assumptie* genoemd. Indien er niet voldaan wordt aan deze aanname, kan dit leiden tot vertekende NMA-schattingen.

De onderzoekers hebben de *proportional hazard assumptie* gecontroleerd middels visuele inspectie van de Kaplan-Meier curves. De focus lag hier op RCT's die een behandelregime onderzoeken welke in het ziektemodel zit en RCT's die indirect bewijs leveren voor het ziektemodel. De onderzoekers concludeerden dat in deze specifieke RCT's de assumptie niet geschonden werd en een NMA uitgevoerd mag worden.

3.3 Conclusie

Voor de beoordeling van de kwaliteit van de NMA heeft het Zorginstituut naar de volgende vier aspecten gekeken: risico op bias, heterogeniteit, transitiviteit en coherentie. Er zijn geen grote tekortkomingen geïdentificeerd in het risico op bias, heterogeniteit, transitiviteit en coherentie in (de additionele analyse van) het NDMM-netwerk en in het RRMM-netwerk.

Voor de belangrijkste tekortkoming, namelijk de assumptie dat V_d gelijkwaardig is aan V , is een alternatief scenario uitgewerkt in het ziektemodel (zie hoofdstuk 4). Het gebruik van TTP in plaats van PFS in sommige studies leidde weliswaar tot kleine overschattingen van de relatieve effectiviteit in de studies, maar dit betrof de minderheid van de studies. Het schenden van de *proportional hazards* assumptie gebeurde niet in de studies die zijn meegenomen in het ziektemodel of indirect bewijs leveren aan het ziektemodel, hetgeen eveneens positief is.

De keuze van het framework (Bayesiaans versus frequentistisch) en de keuze van de referentiebehandeling resulteerden niet in een andere rangorde, hetgeen de robuustheid van de relatieve effectschattingen uit de NMA aantoont. Positief is het feit dat de onderzoekers gekozen hebben voor het Bayesiaanse framework met een *random effects* model, waarbij er vanuit wordt gegaan dat er verschillen zijn in de distributie van (effectmodificerende) factoren tussen studies.

Concluderend heeft het Zorginstituut bij de beoordeling van de NMA een aantal punten geïdentificeerd die onzekerheid in de effectschattingen kunnen introduceren. De onderzoekers hebben een aantal additionele analyses uitgevoerd om de onzekerheid te reduceren. Het Zorginstituut acht de relatieve effectschattingen uit de NMA op grond van deze aanvullende analyses acceptabel als input voor het ziektemodel.

4 Beoordeling kosteneffectiviteitsanalyse

De NMA die besproken is in het voorgaande hoofdstuk vormt de basis van het ziektemodel van ESHPM. Met behulp van dit ziektemodel wordt de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelvolgorden voor MM-patiënten, die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie, bepaald en worden de benodigde prijskortingen berekend.

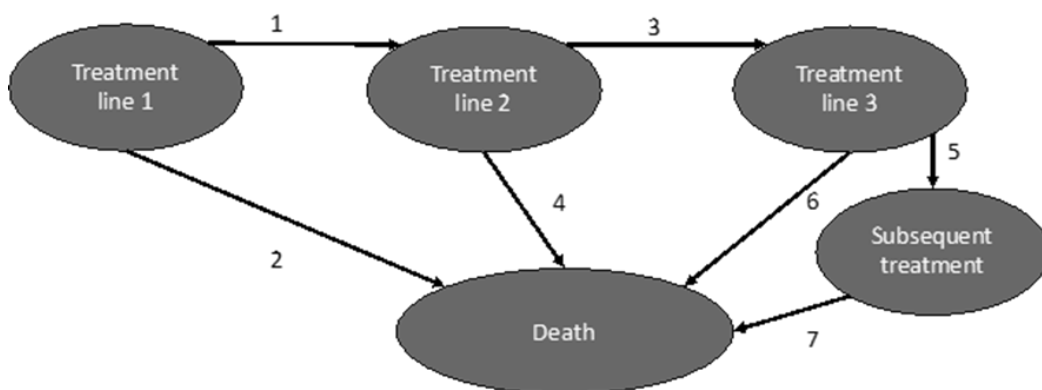
In dit hoofdstuk worden het ziektemodel en bijbehorende resultaten nader toegelicht en beoordeeld. Het uitgangspunt bij deze beoordeling is de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2016).^[16] Ook worden de benodigde prijskortingen in dit hoofdstuk beschreven.

4.1 Methode

In deze paragraaf worden de verschillende elementen van het ziektemodel nader toegelicht en beoordeeld. Voor de NMA wordt verwezen naar het voorgaande hoofdstuk.

4.1.1 Beschrijving ziektemodel

De onderzoekers van ESHPM hebben gebruik gemaakt van een bestaand model waar al eerder een kosteneffectiviteitsanalyse mee is uitgevoerd.^[17] Het betreft een *discrete event simulation* (DES). Bij DES worden patiënten en gebeurtenissen (*events*) gemodelleerd. In figuur 4.1 is de structuur van het model met gebeurtenissen en transitie daartussen weergegeven. Er worden 1500 patiënten gesimuleerd van diagnose tot aan overlijden. Met het model wordt een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd. Hierbij worden incrementele kosten gedeeld door incrementele effecten, waarbij de effecten worden uitgedrukt in levensjaren gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven (QALYs). Effecten zijn gediscoteerd met 1,5%; kosten met een disconteringsvoet van 4%. De beschreven keuzes (gebruik van levenslange tijshorizon, QALY's en disconteringsvoeten) in deze paragraaf zijn in lijn met de geldende richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg.^[16]



Figuur 4.1. Modelstructuur

4.1.2 Patiëntkarakteristieken

Voor het modelleren van de Nederlandse patiëntenpopulatie is er gebruik gemaakt van een (niet-gepubliceerde) cohortstudie van IKNL. In deze cohortstudie is onderzocht welke behandelingen MM-patiënten krijgen vanaf diagnose (tussen 1 januari 2014 en 31 december 2016) tot aan 1 juni 2020 of overlijden. Het betreft een random sample van 25% (N=697) van alle patiënten die in die periode gediagnosticeerd werden. Hiervan waren er 441 patiënten die geen stamceltransplantatie ondergingen. De gegevens van deze patiënten zijn onder andere gebruikt voor het bepalen van de patiëntkarakteristieken voor het model. De onderzoekers van ESHPM hebben de patiëntkarakteristieken (geslacht, leeftijd, hypercalciëmie, nierinsufficiëntie, botleasies, ISS-stadium, serum B2, cytogenetische afwijkingen) weergegeven in tabel 8 van hun rapport, waarbij gestratificeerd is naar modeltransitie.

Op basis van random trekkingen uit de gegevens van deze 441 patiënten werd een patiëntenpopulatie van 1500 patiënten gesimuleerd. De karakteristieken van deze gesimuleerde patiënten zijn weergegeven in tabel 9 van het ESHPM-rapport. De gemiddelde patiënt is 73 jaar oud, 53% van de patiënten is man en 47% is vrouw.

4.1.3 Behandelvolgorden

Om te bepalen welke behandelvolgorden in de praktijk (kunnen) voorkomen, heeft de onderzoeksgroep veelvuldig contact gehad met de beroepsgroep. Op basis hiervan zijn er 59 behandelvolgorden gemodelleerd (zie tabel 10 van het ESHPM-rapport voor een overzicht).

De gemodelleerde behandelvolgorden bestaan uit drie behandellijnen. De belangrijkste reden voor deze keuze is dat de cohortdata van IKNL maar een klein aantal patiënten bevatte in de vierde lijn. Dit zou erg veel onzekerheid met zich meebrengen in het model. Hoewel de vierdelijnsbehandeling dus niet wordt gevarieerd in de gemodelleerde behandelvolgorden, wordt de tijd vanaf de vierde lijn en daaropvolgende behandellijnen wel meegerekend in de tijd tot overlijden. Het Zorginstituut gaat akkoord met de keuze dat in de vierde lijn geen specifieke behandelingen gemodelleerd worden, omdat de onzekerheid door kleine aantallen in de achtergrondkansen de onzekerheid van de hele gemodelleerde sequentie sterk zou vergroten.

4.1.4 Effectiviteit

In deze paragraaf worden alle effectiviteitsgegevens en –aannames besproken en beoordeeld die onderdeel zijn van het ziektemodel.

4.1.4.1 Extrapolatie van IKNL-gegevens

De basis voor het modelleren van behandel-effecten wordt gevormd door *time-to-event* data van het eerder beschreven cohort van IKNL. Deze data bestonden uit Kaplan-Meier curves van de tijd tot de volgende behandeling en de algehele overleving (*overall survival* [OS]). Deze Kaplan-Meier curves zijn geëxtrapolerd om zo schattingen over een levenslange tijdshorizon te kunnen doen met het ziektemodel. De onderzoekers van ESHPM hebben alle standaard parametrische distributies op de data gefit en deze fits beoordeeld aan de hand van de *Akaike Information Criterion* (AIC) en de *Bayesian Information Criterion* (BIC). Daarnaast zijn de curves visueel beoordeeld. De laatste stap bestond uit een klinische validatie door klinische experts.

De gegevens van de extrapolaties zijn terug te vinden in appendix 10 van het aangeleverde ESHPM-rapport.

De onderzoekers van ESHPM hebben ervoor gekozen om bij elke curve de distributie met de beste BIC te kiezen voor de base case analyse. Zie **tabel 4.1** voor een overzicht van de gekozen distributies. De nummering in deze tabel correspondeert met de pijlen in **figuur 4.1**. In een scenarioanalyse is onderzocht wat het effect is als voor alle extrapolaties de lognormale distributie toegepast wordt.

Tabel 4.1: overzicht van de gekozen distributies in de base case analyse

Transition	Model
tr1	LogLogistic
tr2	Gamma
tr3	Lognormal
tr4	GenGamma
tr5	LogNormal
tr6	Gompertz
tr7	Exponential

Vervolgens zijn de HR's voor de relatieve effectiviteit uit de NMA toegepast op de geëxtrapoleerde curves. Op deze manier kunnen voor elke behandeling de langetermijneffecten berekend worden. De beoordeling van de NMA is uitgewerkt in hoofdstuk 3 van dit beoordelingsrapport.

4.1.4.2 PFS als proxy voor de tijd tot de volgende behandeling

De onderzoekers van ESHPM nemen aan dat PFS gebruikt kan worden als proxy voor de tijd tot de volgende behandeling, omdat nieuwe behandelingen worden ingezet als er sprake is van progressie op oude behandelingen, ongeacht of deze behandeling tot progressie gegeven wordt. In de praktijk is de tijd tot de volgende behandeling niet exact gelijk aan de tijd tot progressie, maar wel vergelijkbaar. De HR's van PFS worden vermenigvuldigd met de achtergrondkansen van tijd tot de volgende behandeling (IKNL-gegevens zie paragraaf 4.1.4.1), wordt de tijd tot de volgende behandeling gemodelleerd. Doordat HR's van PFS en niet van de tijd tot de volgende behandeling gebruikt worden, wordt de tijd tot de volgende behandeling volgens de ESHPM-onderzoekers mogelijk licht overschat.

4.1.4.3 Overall survival

De ESHPM-onderzoekers hebben geen OS opgenomen in de NMA omdat dit geen primair eindpunt is bij een meerderheid van de trials en omdat OS data zelden matuur is bij recentere studies. Om toch tot een schatting van de HR's voor OS te komen, hebben de ESHPM-onderzoekers de HR's van PFS gecorrigeerd op basis van een studie van Etekal et al.^[18] In de betreffende studie is onderzocht wat de relatie is tussen PFS en OS bij MM. In paragraaf 4.1.5.1 van het ESHPM-rapport staat beschreven hoe de HR's voor de PFS gecorrigeerd zijn om tot een schatting van de HR's voor de OS te komen. Dit is afzonderlijk voor NDMM en RRMM gedaan. Hoewel het Zorginstituut de voorkeur heeft voor een methode waarbij de HR's van OS rechtstreeks uit de NMA komen, gaat het Zorginstituut akkoord met de methode die de onderzoekers hebben toegepast. Het is namelijk vooral van belang dat in een ziektemodel de toepassing van OS HR's op een consistente wijze wordt toegepast voor alle behandelingen. Dat is hier het geval. Wanneer er voor verschillende behandelingen gebruik wordt gemaakt van verschillende bronnen, bijvoorbeeld de methode op basis van Etekal et al. als er geen OS gegevens uit trials zijn en in andere gevallen OS-gegevens uit de studies, dan is er sprake van ongelijksoortige informatie die een vergelijking van de effectiviteit van middelen kan verstoren.

De onderzoekers van ESHPM hebben aangenomen dat patiënten niet ouder dan 110 jaar worden. In scenarioanalyses is onderzocht wat het effect op de uitkomsten is wanneer een maximum leeftijd van 100 en 105 jaar toegepast wordt.

4.1.4.4 Behandellijnen bij RRMM

In klinische studies met RRMM-patiënten is het niet altijd duidelijk in welke behandellijn patiënten zich bevinden. Ook wordt dit per studie vaak op verschillende wijze gerapporteerd. Wegens deze redenen was het niet mogelijk om uit de NMA verschillende HR's te verkrijgen voor tweedelijns en derdelijns behandelingen. De onderzoekers van ESHPM hebben uitgezocht of er een consistent verschil te zien was tussen de effectiviteit van de behandelingen in de tweede lijn en de derde lijn. Zij geven aan dat er geen consistent verschil te zien is en dat daarmee het modelleren van gelijke HR's voor de tweede en derde lijn van een behandeling gerechtvaardigd is. Het Zorginstituut in het eens met deze onderbouwing.

4.1.5 Utiliteiten

In paragraaf 4.1.5.2 van het ESHPM-rapport staat beschreven hoe de utiliteiten zijn geschat. De HOVON-123 studie is hierbij gebruikt als basis. In deze HOVON-123 studie werd onderzocht of patiënten van ≥ 75 jaar oud met NDMM minder toxiciteit ervaarden wanneer de dosering van VMP (eerstelijnsbehandeling) werd aangepast.^[19] De onderzoekers van ESHPM beschrijven dat tijdens deze studie elke 3 maanden gedurende het eerste jaar een EQ-5D vragenlijst is afgenomen. In totaal hebben 227 patiënten de vragenlijst ten minste één keer ingevuld. Deze patiënten waren gemiddeld 79 jaar oud (SD: 3,7) en 49% was vrouw. De gemiddelde EQ-5D utiliteiten op baseline, en na 3, 6, 9 en 12 maanden waren respectievelijk: 0,63 (SD: 0,31; n=216), 0,74 (SD: 0,20; n=180), 0,74 (SD: 0,22; n=161), 0,78 (SD: 0,18; n=116), en 0,73 (SD: 0,25; n=91). Door middel van *Generalized Linear Mixed Models* (GLMMs) zijn de uiteindelijke utiliteiten voor

het model geschat. Hierin wordt leeftijd, geslacht, de tijd sinds start van de behandeling meegenomen. In appendix 7 van het ESHPM-rapport zijn de uitkomsten weergegeven.

Op basis van een studie van Hatswell et al. is aangenomen dat de utiliteiten in de tweede, derde en vierde behandellijn, respectievelijk 0,03, 0,01 en 0,11 lager zijn.^[20]

Het Zorginstituut kan zich vinden in bovenstaande met betrekking tot de utiliteiten.

4.1.6 Bijwerkingen

De onderzoekers van ESHPM geven aan dat ze geprobeerd hebben om een NMA uit te voeren voor het bepalen van de frequentie van specifieke bijwerkingen. Dit bleek niet uitvoerbaar om verschillende redenen. De belangrijkste reden is dat bijwerkingen niet op eenzelfde manier gerapporteerd zijn in de verschillende registratiestudies. De onderzoekers hebben er daarom voor gekozen om bijwerkingen gelijk te beschouwen voor de geneesmiddelen. Er is wel gepoogd om inzicht te geven in welke bijwerkingen bij welke geneesmiddelen doorgaans optreden (zie tabel 11 en 12 in het ESHPM-rapport) en in een scenarioanalyse is het effect van het modelleren van bijwerkingen onderzocht. In de scenarioanalyse is op basis van een eerdere NICE-beoordeling aangenomen dat voor elke bijwerking een disutility van 0,076 geldt. Er wordt alleen een disutility gemodelleerd voor graad 3 en 4 non-hematologische bijwerkingen. De kansen op deze bijwerkingen zijn weergegeven in appendix 8 van het ESHPM-rapport.

Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat effecten van bijwerkingen op de kwaliteit van leven meegenomen worden in economische evaluaties indien dit beïnvloed wordt door de betreffende geneesmiddelen. Het Zorginstituut begrijpt dat het niet mogelijk was om dit op een consistente gedetailleerde wijze voor alle geneesmiddelen in het model op te nemen in de base case analyse. Het is daarom van belang dat in een scenarioanalyse wordt aangetoond wat het effect is van het wel/niet modelleren van effecten van bijwerkingen op de kwaliteit van leven. De onderzoekers hebben een dergelijk scenario aangeleverd.

4.1.7 Kosten

Er zijn verschillende soorten kosten meegenomen in het model: kosten gerelateerd aan geneesmiddelen, de wijze van toediening, laboratoriumtests, monitoring en mantelzorg. Daarnaast zijn er indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren meegenomen. In de volgende subparagrafen worden de verschillende soorten kosten nader toegelicht. Het Zorginstituut concludeert dat alle relevante kosten in het model zijn opgenomen, behalve productiviteitskosten.

4.1.7.1 Geneesmiddelenkosten

De totale kosten per behandeling zijn berekend op basis van de dosering, behandelduur en de prijs. De doseringen zijn gebaseerd op wat er in de behandelrichtlijn staat beschreven.^[4] Bij sommige behandelingen is de dosering afhankelijk van het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak. In deze gevallen is op basis van het gewicht en de lengte voor elke patiënt een dosering geschat. Gegevens met betrekking tot de relatieve doseringsintensiteit zijn uit de RCT verkregen en toegepast in het model. Er wordt uitgegaan van spillage van flacons (dit betekent dat inhoud van flacons niet bij meerdere patiënten ingezet wordt).

De onderzoekers van ESHPM hebben bij het berekenen van de geneesmiddelenkosten gebruik gemaakt van een drietal verschillende geneesmiddelprijzen:

- In de base case analyse zijn de prijzen gebaseerd op gedeclareerde prijzen uit de Vektis data,
- In een scenarioanalyse zijn alle prijzen gelijk aan de prijzen in de Z-index (april 2023),
- In een tweede scenarioanalyse is een gemiddelde prijskorting van 34% voor sluisgeneesmiddelen (daratumumab, carfilzomib, isatuximab en pomalidomide) toegepast.^[21]

Aangezien de gedeclareerde prijzen vertrouwelijk zijn, heeft het Zorginstituut ESHPM verzocht deze prijzen niet op te nemen in de rapportage.

4.1.7.2 Toedieningskosten

Op basis van een studie van Franken et al. hebben de onderzoekers van ESHPM toedieningskosten meegenomen in het model.^[22] Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen intraveneuze (€134,99), subcutane (€64,91) en orale toediening (€7,59 per 90 dagen), zie paragraaf 4.1.5.4 van het ESHPM-rapport.

4.1.7.3 Kosten van laboratoriumtests en monitoring

De onderzoekers van ESHPM geven aan dat kosten van laboratoriumtests en ziektemonitoring (bestaande uit poliklinische bezoeken, opnamedagen en bezoeken aan de intensive care) zijn opgenomen in het model. De kosten per dag zijn €57,93, €51,76, €54,59 en €54,59 voor respectievelijk lijn 1, lijn 2, lijn 3 en lijn 4, op basis van een Nederlandse studie van Blommestein et al.^[17] Meer details zijn te vinden in appendix 9 van het ESHPM-rapport.

4.1.7.4 Maatschappelijke kosten

De *Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool* is gebruikt voor het bepalen van indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren. Deze toekomstige kosten zijn meegenomen in een scenarioanalyse (zie paragraaf 4.1.10.2), in lijn van de richtlijn voor economische evaluaties.^[16]

De onderzoekers van ESHPM hebben ervoor gekozen om geen productiviteitsverliezen mee te nemen in de analyse wegens een gebrek aan bruikbare gegevens. Ze geven aan dat 17% van de patiëntenpopulatie jonger dan 67 jaar is en dus mogelijk nog een baan heeft. Er wordt dus een onderschatting van de maatschappelijke kosten gemaakt door dit niet mee te nemen in de analyse. Deze onderschatting is waarschijnlijk beperkt omdat het patiënten betreft die niet fit genoeg zijn voor een stamceltransplantatie en mogelijk dus ook niet fit genoeg zijn voor een voltijd werk.

De kans op mantelzorg en bijbehorende aantallen uren zijn bepaald op basis van leeftijd, geslacht en de tijd tot overlijden uit een studie van de Groot et al.^[23] (zie voor meer informatie paragraaf 4.1.5.4 van het ESHPM-rapport).

4.1.8 Berekeningen kosteneffectiviteit

Voor het berekenen van de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelvolgorden is een *fully incremental* analyse uitgevoerd.^[24] Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICER's) zijn berekend door incrementele kosten te delen door incrementele QALY's. Een *fully incremental* analyse bestaat uit paarsgewijze berekeningen van ICER's van op oplopende kosten gesorteerde behandelvolgorden. Behandelingen die duurder zijn en minder gezondheid opleveren door het alternatief zijn 'sterk gedomineerd'. Behandelingen met een ongunstigere ICER en die minder gezondheidswinst opleveren dan een derde alternatief zijn 'zwak gedomineerd' (*extendedly dominated*). Vanuit het kosteneffectiviteitsperspectief zouden alleen de behandelvolgorden toegelaten mogen worden die in de *fully incremental* analyse niet gedomineerd worden. De overige behandelvolgorden (de gedomineerde) vallen hiermee af en zijn in elk geval niet kosteneffectief. Het nadeel van deze *fully incremental* aanpak is echter dat er geen enkele informatie meer is over de relatieve kosteneffectiviteit van gedomineerde behandelvolgorden: hier kunnen geen ICER's van berekend worden. Een behandeling die in de deterministische analyse slechts 1 euro duurder is en 0.0001 QALY minder oplevert, wordt al gedomineerd. Ook zou men in de praktijk mogelijk wél gedomineerde behandelvolgorden willen toepassen (na prijsonderhandeling) omdat het optimale alternatief bijvoorbeeld wegens contra-indicaties niet in te zetten is bij specifieke patiënten. Om die reden is bij elke behandelsequentie ook de *net monetary benefit* (NMB) of *net health benefit* (NHB) berekend. Op basis van de NMB en NHB kan, in tegenstelling tot de ICER, wél een uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit van behandelvolgorden die gedomineerd worden.

De referentiewaarde is bepaald met behulp van de *iMTA disease burden calculator*, waarbij de behandelvolgorde VMP,KRd,PomD als standaardzorg is gebruikt. Dit is de volgorde met de hoogste NHB.

4.1.9 Sensitiviteitsanalyses

De onderzoekers van ESHPM hebben een *one-way sensitivity analysis* (OWSA) en een probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) uitgevoerd. In de paragrafen hieronder wordt uitgelegd wat dit inhoudt en hoe dit is gedaan.

4.1.9.1 *One-way sensitivity analysis (OWSA)*

In een OWSA wordt steeds de waarde van één parameter veranderd (verhoogd en verlaagd) om de impact op de ICER inzichtelijk te maken. De resultaten hiervan worden doorgaans in een tornadodiagram weergegeven, waarbij de parameters met de meeste impact op de ICER bovenaan staan en de parameters met de minste impact onderaan.

De onderzoekers van ESHPM hebben een selectie gemaakt van de parameters die zij in de OWSA hebben opgenomen. Dit zijn de volgende parameters:

- Hazard ratio (PFS) voor de eerste- t/m derdelijnsbehandeling op basis van de 95% betrouwbaarheidsintervallen van de NMA;
- De correctiefactor op basis van Etekal et al. met een range van +/-20%;^[18]
- Utiliteiten voor eerste- t/m derdelijnsbehandeling met een range van +/-20%;
- Toedieningskosten voor eerste- t/m derdelijnsbehandeling met een range van +/-20%;
- Monitoringskosten voor eerste- t/m derdelijnsbehandeling met een range van +/-20%;
- Reiskosten met een range van +/-20%.

Het Zorginstituut is van mening dat in ieder geval de belangrijkste parameters in de OWSA zijn opgenomen. De achtergronddata van IKNL (zie paragraaf 4.1.2 en 4.1.4) zijn echter ook belangrijke gegevens die idealiter ook opgenomen worden een OWSA. Echter, doordat bij alle behandelvolgorden dezelfde IKNL-data de basis vormen, zal een wijziging hierin naar verwachting zeer beperkt effect op de ICER's hebben (want de effecten worden als het ware tegen elkaar weggestreept).

Er waren verschillende manieren om de OWSA uit te voeren: een manier was om bij elke wijziging van een parameterwaarde de *fully incremental* analyse opnieuw uit te voeren en te controleren of de volgorde van de behandelvolgorden hetzelfde blijft. Een andere manier is om één vergelijking uit te kiezen en daarin de parameters een voor een aan te passen (en dus niet de gehele *fully incremental* analyse opnieuw uit te voeren). De ESHPM-onderzoekers hebben voor deze laatste, pragmatische, manier gekozen. Ze hebben ervoor gekozen om de meest effectieve behandelvolgorde ten opzichte van de meest kosteneffectieve behandelvolgorde te vergelijken. In deze behandelvolgorden zitten bij elke lijn verschillende behandelcombinaties waardoor het Zorginstituut van mening is dat dit de invloed van losse parameters voldoende kan reflecteren.

4.1.9.2 *Probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA)*

Bij de PSA is gebruik gemaakt van 200 samples met elk 1500 patiënten resulterend in 300.000 simulaties voor elk van de 59 sequenties. Het Zorginstituut concludeert dat het onzeker is of de PSA van voldoende omvang is om de eerste orde onzekerheid weg te nemen.

In paragraaf 4.1.7.2 van het ESHPM-rapport wordt beschreven welke parameters zijn meegenomen in de PSA met bijbehorende verdelingen en *ranges*. In de PSA zijn de HR's uit de NMA, PFS-gegevens (en daarmee ook de OS-gegevens die een lineaire transformatie van de PFS zijn), de geëxtrapoleerde *time-to-event* modellen (behalve die van transitie 4), monitoringskosten, mantelzorgkosten, en de utiliteiten gevarieerd. Het lineaire regressiemodel op basis van Etekal et al. wat is gebruikt voor de transities naar dood (transitie 2, 4, 6 en 7) is ook opgenomen in de PSA. Het geëxtrapoleerde *time-to-event* model van transitie 4 is niet in de PSA opgenomen, omdat de onderliggende data niet robuust genoeg was voor parametrische variatie volgens de onderzoekers van ESHPM. Exclusie van transitie 4 in de PSA leidt tot een onderschatting van de totale onzekerheid, al is dit gezien in het licht van het grote aantal transities dat wel is meegenomen vermoedelijk van beperkte impact.

4.1.10 Scenarioanalyses

Door middel van scenarioanalyses wordt de invloed van methodologische keuzes en van structurele onzekerheid in kaart gebracht. In deze paragraaf wordt als eerste ingegaan op het scenario met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput. Dit scenario is ontwikkeld naar aanleiding van feedback van de WAR en geconsulteerde partijen. Er wordt apart aandacht besteed aan dit scenario omdat de uit dit scenario voortvloeiende kortingspercentages evenveel gewicht krijgen in de advisering als die uit de base case analyse. In de subparagraaf 4.1.10.2 staan de scenario's beschreven die doorgaans gebruikelijk zijn en die structurele onzekerheid in kaart brengen (in lijn met de richtlijn voor economische evaluaties).^[16]

4.1.10.1 Scenario met alternatieve aannames effectiviteitsinput

Deze analyse is, voor de overzichtelijkheid van het rapport, opgenomen onder 'scenario analyses', maar het resultaat van deze analyse krijgt in de berekening van de kortingen een gelijk gewicht als de base case om recht te doen aan de verschillende overtuigingen van de beroepsgroep ten aanzien van de effectiviteit van DaraRd in de eerste lijn (zie punt 1 hieronder), en de feedback van de WAR en geconsulteerde partijen rondom een assumptie in de RRMM-NMA (zie hieronder):

- 1) De beperkte *face validity* van de uitkomsten uit de NMA voor NDMM waarin DaraVMP betere resultaten heeft dan DaraRd. Hierbij werd opgemerkt dat de absolute uitkomsten van de MAIA en ACYONE studies doen vermoeden dat de DaraRd combinatie betere uitkomsten zou moeten bieden dan de DaraVMP-combinatie, ondanks dat dit niet direct terug te zien is in de relatieve effecten (hazard ratio's (HR)) van de trials.
- 2) De assumptie van gelijke relatieve effectiviteit van V en Vd in de RRMM-populatie werd betwist.

De HOVON heeft aangegeven overtuigd te zijn dat Rd en DaraRd effectievere behandelingen zijn dan VMP en DaraVMP, ondanks dat dit zich alleen uit in absolute overleving en niet in relatieve effectiviteit. Het Zorginstituut erkent dat de assumptie in het RRMM netwerk $V=Vd$ waar kan zijn, maar onvoldoende ondersteund wordt door data. Daarom heeft het Zorginstituut ESHPM verzocht een scenario te onderzoeken. In dat scenario wordt voor de eerste lijn geen gebruik gemaakt van de NDMM NMA (om recht te doen aan de *face validity* van DaraRd vs DaraVMP), en voor latere lijnen maakt de RRMM NMA geen gebruik meer van de assumptie $V=Vd$ (zie NMA-scenario in **paragraaf 3.2.5.3** in dit rapport).

Het gebrek aan *face validity* van de NDMM NMA wordt veroorzaakt doordat in de NDMM NMA de PFS HR voor DaraVMP beter uitkomt dan DaraRd. Dit is niet in overeenstemming met de absolute uitkomsten van die trials waarin DaraRd een langere PFS had dan DaraVMP (maar geen gunstigere hazard ratio voor de comparator in de trial). De opvatting dat DaraRd een gunstigere HR t.o.v. VMP zou moeten hebben dan DaraVMP komt dus voort uit een naïeve vergelijking van de absolute uitkomsten van de MAIA studie vs. de absolute uitkomsten van de ACYONE studie, waarbij er vanuit wordt gegaan dat er geen andere prognostische factoren dan behandeling het verschil veroorzaken. Om deze opvatting, die breed gedragen is binnen het MM veld, te simuleren dient dus een naïeve vergelijking van deze trials gemaakt te worden. Dit is door ESHPM gedaan door de KM-curves te extraheren, de achterliggende data te simuleren en vervolgens een HR te schatten op de gepoolde data.

Voor de assumptie $V=Vd$ in het RRMM netwerk betekent dit dat het netwerk niet meer verbonden is en er losse NMA's zijn uitgevoerd, die vervolgens niet meer in het model met elkaar vergeleken worden.

4.1.10.2 Overige scenario's

De onderzoekers van ESHPM hebben daarnaast meerdere scenarioanalyses (t.o.v. de base case) uitgevoerd om de impact van bepaalde assumpties te onderzoeken:

- Achtergrondsterfte: in de base case analyse wordt aangenomen dat patiënten maximaal 110 jaar oud kunnen worden. In scenarioanalyses is onderzocht wat het effect is als patiënten maximaal 100 en 105 jaar kunnen worden. Ook is in een scenario een willekeurige maximumleeftijd (dat wil zeggen achtergrondsterfte) gesimuleerd op basis van de Nederlandse sterftegegevens. Dit omvat hoogstwaarschijnlijk dubbeltellingen,

aangezien de achtergrondsterfte ook al is opgenomen in de schattingen van de tijd tot overlijden op basis van de klinische gegevens.

- Distributies in de extrapolaties: toepassing van de lognormale distributie bij alle extrapolaties.
- De relatie tussen PFS en de tijd tot overlijden: in de base case analyse zijn de transitiekansen naar overlijden gebaseerd op een studie van Etekal et al.^[18] In scenarioanalyses is onderzocht wat het effect is als de HR's van de PFS zijn toegepast voor de transities naar overlijden (zonder correctie) en wat het effect is als de HR's voor de tijd tot overlijden gelijk aan 1 zijn.
- Kosten: met betrekking tot verschillende kostenparameters zijn de volgende scenarioanalyses uitgevoerd:
 - o Relatieve doseringsintensiteit op 100% in plaats van wat er in de klinische studies is toegediend.
 - o De prijzen van alle geneesmiddelen gelijk aan de prijzen in de Z-index (de lijstprijzen).
 - o De prijzen van daratumumab, carfilzomib, isatuximab en pomalidomide verlaagd met 34% op basis van gemiddelde prijsafspraken.^[21]
 - o Toepassing van het gezondheidszorgperspectief (dus waarbij alleen kosten binnen de gezondheidszorg in de analyse meegenomen worden).
 - o Meenemen van de indirecte kosten in gewonnen levensjaren.
- Bijwerkingen: in de base case analyse zijn geen effecten van bijwerkingen op de kwaliteit van leven meegenomen. In een scenarioanalyse is dit wél toegepast.
- Aanpassingen behandelingen: in een laatste scenario is aangenomen dat patiënten maximaal 12 maanden een DaraRd behandeling krijgen ('DaraRd-stop') en PEP en Kd als vervolgbehandeling. Hierbij wordt aangenomen dat de effectiviteit van 'DaraRd-stop' gelijk is aan DaraRd.

4.1.11 Berekeningen benodigde prijskortingen

Met behulp van het aangeleverde model worden prijskortingen berekend voor de volgende geneesmiddelen:

- Daratumumab (in combinatie met VMP) voor NDMM-patiënten die niet geschikt zijn voor een stamceltransplantatie;
- Daratumumab (in combinatie met Rd) voor NDMM-patiënten die niet geschikt zijn voor een stamceltransplantatie;
- Daratumumab (in combinatie met Rd of Vd) voor RRMM-patiënten;
- Pomalidomide (in combinatie met Vd) voor RRMM-patiënten;
- Carfilzomib (in combinatie met daratumumab en dexamethason) voor RRMM-patiënten;
- Isatuximab (in combinatie met Kd) voor RRMM-patiënten.

Dit zijn geneesmiddelen die in de sluis zijn geplaatst en waar het Zorginstituut een advies over uit wil brengen.

De ESHPM-onderzoekers hebben twee verschillende methodes toegepast voor het berekenen van de prijskortingen:

- Een *cost-based approach*: hierbij is de proportie van de kosten van een geneesmiddel in de hele behandelsequentie berekend. De onderzoekers hebben een additionele *Price Reduction Tool* in Excel aangeleverd waarin op basis van de modeluitkomsten handmatig de prijskortingen kunnen worden aangepast.
- Een *QALY-based approach*: deze aanpak is door het Zorginstituut ontwikkeld en berekent de korting voor een individueel geneesmiddel, ook als het in combinatie gegeven wordt. Bij het gebruik van de QALY-based methode wordt voor een individueel middel uit een combinatie berekend welke prijs past bij de gezondheidswinst van dat middel. De QALY-based doet zoveel mogelijk recht aan de gezondheidswinst van een individueel middel in een behandelvolgorde, zonder een individueel geneesmiddel verantwoordelijk te houden voor de kosteneffectiviteit van de gehele sequentie. De analyse voor kortingen op basis van de QALY-based methode maakt gebruik van de prijzen zoals opgenomen in de basecase analyse.

- Het stappenplan van deze methode is als volgt:
 1. Alle behandelvolgorden worden op volgorde van hoge naar lage QALY's gezet.
 2. Bepaal in welke behandellijn elke behandelcombinatie (waar een korting voor berekend moet worden) de meeste QALY's behaald worden.
 3. Bepaal de sequentie met de hoogste net health benefit (NHB), aangezien dit als referentiesequentie gebruikt wordt.
 4. Bereken voor elke behandelcombinatie, waarvoor een korting berekend moet worden, de additionele QALY's die het genereert bij optimale inzet (d.w.z. de behandellijn waar het de hoogste QALY's oplevert zoals bepaald in stap 2)
 5. Monetariseer de additionele QALY's, die berekend zijn in stap 4, met behulp van de referentiewaarde (van €80.000).
 6. Bereken de maximale prijs van elke behandelcombinatie waar een prijskorting voor berekend moet worden waarbij de incrementele kosten niet hoger zijn dan de gemonetariseerde waarde van de additionele QALY's.

Voor een uitgebreidere toelichting op de berekening van prijskortingen, zie bijlage 2 van dit rapport.

4.2 Resultaten

In deze paragraaf worden de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse beschreven. Als eerste wordt er gekeken naar de effectiviteit, vervolgens de kosten en aansluitend de kosteneffectiviteit. In paragraaf 4.2.4 en 4.2.5 worden de uitkomsten van de sensitiviteitsanalyses en scenarioanalyses beschreven, waarmee de robuustheid van het model beoordeeld kan worden. In paragraaf 4.2.6 worden de benodigde prijskortingen beschreven die geadviseerd worden aan VWS voor de onderhandelingen.

4.2.1 Effectiviteit

In tabel 16 van het ESHPM-rapport zijn de gemiddelde (gedisconteerde) levensjaren en QALY's per behandellijn van alle behandelvolgorden weergegeven. De meeste QALY's worden behaald met DaraVMP,KRd,EPomD en DaraVMP,KRd,PEP: 4,80 QALY's. De minste QALY's worden behaald met VMP,DaraPomD,Kd: 2,98 QALY's. In de tabel is ook te zien dat de volgorden die beginnen met daratumumab (DaraRd en DaraVMP) in de eerste lijn resulteren in de meeste QALY's. Inzet van DaraVMP in de eerste lijn levert 3,60 QALY's op; DaraRd in de eerste lijn levert 3,23 QALY's op. Andere behandelingen waarbij geen daratumumab wordt ingezet in de eerste lijn, leveren minder QALY's op, namelijk 1,61 tot 1,76 QALY's.

4.2.2 Kosten

In tabel 17 van het ESHPM-rapport zijn de geneesmiddelenkosten van de verschillende behandellijnen en de totale geneesmiddelenkosten van de behandelvolgorden weergegeven. Hierbij geldt dat deze kosten conditioneel zijn van het starten van de behandeling. Hierdoor tellen de kosten van de drie lijnen niet op tot de totale kosten in de laatste kolom van de tabel.

De totale kosten variëren van €104.191 (VMP,KRd,PomD) tot €476.391 (DaraRd,EPomD,Kd). In de eerste lijn zorgt daratumumab voor de hoogste kosten: in combinatie met Rd bedragen de behandelkosten €269.777 en in combinatie met VMP €262.950. In de tweede lijn zorgen isatuximab en ook daratumumab voor de hoogste kosten (oplopend tot €489.520).

In tabel 18 van het ESHPM-rapport zijn de soorten kosten weergegeven per behandelvolgorde. De totale kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten. Gemiddeld bestaat 59% van de totale kosten uit geneesmiddelenkosten (berekend op basis van de gegevens in tabel 16).

4.2.3 Kosteneffectiviteit

4.2.3.1 Referentiewaarde

Uit de *iMTA disease burden calculator* komt naar voren dat de gemiddelde *proportional shortfall* 0,72 is, waarbij €80.000 per gewonnen QALY de geldende referentiewaarde is.

4.2.3.2 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

In tabel 20 van het ESHPM-rapport hebben de onderzoekers de kosteneffectiviteitsgegevens van de behandelvolgorden die in de eerste lijn starten met DaraRd, DaraVMP, Rd of VMP weergegeven. Hieruit blijkt dat het merendeel van de volgorden gedomineerd wordt. Het grootste deel van de behandelvolgorden wordt 'sterk gedomineerd': ten opzichte van de vergelijkende behandelvolgorden zijn deze duurder en leveren minder of evenveel QALY's op. Ook worden er volgorden 'zwak gedomineerd' (*extendedly dominated*). Wanneer een behandelvolgorde zwak gedomineerd wordt dan is er een alternatieve behandelvolgorde waarbij de ICER lager is bij hogere kosten. In totaal worden vier behandelvolgorden niet gedomineerd, waarvan VMP,KRd,PEP de laagste ICER heeft van €43.964. De andere behandelvolgorden (DaraVMP,Rd,REP en DaraVMP,KRd,PEP) hebben ICER's die boven de geldende referentiewaarde liggen (respectievelijk €138.560 en €429.861).

4.2.3.3 Net monetary/health benefit

Tabel 20 van het ESHPM-rapport laat ook de (incrementele) NMB- en NHB-uitkomsten zien. Bij een groot deel van de behandelsequenties zijn de NMB en NHB negatief, wat inhoudt dat deze niet kosteneffectief zijn. De incrementele NMB/NHB is positief voor VMP,KRd,PEP en negatief voor DaraVMP,Rd,REP en DaraVMP,KRd,PEP.

4.2.4 Sensitiviteitsanalyses

4.2.4.1 One-way sensitivity analysis (OWSA)

De resultaten van de uitgevoerde OWSA zijn terug te vinden in paragraaf 4.2.3.1 van het ESHPM-rapport. De HR van de eerstelijnsbehandeling heeft de grootste impact op de ICER, gevolgd door de correctie op basis van Etekal et al. en de hazard ratio van de tweedelijnsbehandeling. De impact van de andere parameters was beperkter. Het Zorginstituut merkt op dat de impact van de Etekal et al. correctie simultaan is berekend over drie behandellijnen, terwijl het variëren van de HR's van effectiviteit per behandellijn is uitgevoerd, wat de grote impact op de resultaten van de Etekal et al. correctie verklaart. Deze resultaten laten zien dat het belang van een goede NMA (waarin de hazard ratio's bepaald zijn) groot is.

4.2.4.2 Probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA)

De resultaten van de uitgevoerde PSA zijn weergegeven in paragraaf 4.2.3.2 van het ESHPM-rapport. De onderzoekers geven aan dat de resultaten over het algemeen overeenkomen met de deterministische resultaten: behandelvolgorden die een positieve NHB hadden in de deterministische analyse hadden dit ook in de PSA. Een beperking van de PSA is dat de onzekerheid rondom de HR's in de NMA beïnvloed wordt door de keuze voor de referentie uit de NMA. Dit betekent dat de onzekerheid groter kan zijn voor een behandelvolgorde waarvoor in de NMA geen direct bewijs beschikbaar was ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Het gevolg is dat de onzekerheid rondom DaraRd groter is dan DaraVMP in de eerste lijn, omdat DaraRd alleen indirect bewijs heeft ten opzichte van VMP (de vergelijkende behandeling uit de NMA in de newly diagnosed setting).

In figuur 16 en 17 van het ESHPM-rapport hebben de onderzoekers boxplots weergegeven met daarin de QALYs (figuur 16) en kosten (figuur 17) per sequentie. Figuur 18 bevat de 'cost-effectiveness plane'. Uit deze figuur valt op te maken dat de onzekerheid in kosten sterk samenhangt met de onzekerheid in effecten: bij een groter behandel-effect worden er hogere kosten gemaakt. De figuur toont ook dat er aanzienlijke onzekerheid is over de kosten en effecten van behandelvolgorden, maar dat er duidelijk 'clusters' van behandelvolgorden te zien zijn die goed van elkaar te onderscheiden zijn.

Dit suggereert dat er weinig onzekerheid is over de vraag of de 'clusters' van behandelvolgorden die beginnen met een daratumumab-combinaties duurder en effectiever zijn dan clusters die beginnen met VMP of Rd. Er is wel onzekerheid over de mate waarin deze duurder en effectiever zijn.

4.2.5 Scenario met alternatieve aannames effectiviteitsinput

In tabel 40 t/m 45 van het ESHPM rapport zijn de uitkomsten van het scenario met alternatieve aannames omtrent de effectiviteitsinput gepresenteerd (zie paragraaf 4.1.10.1 voor een beschrijving van de aannames).

Binnen dit scenario zijn vier subscenario's te onderscheiden o.b.v. welk netwerk uit de twee nieuwe NMA's voor RRMM (het 'V netwerk' (inclusief Rd) of het 'Vd netwerk') en welke referentiebehandeling voor de achtergrondkansen uit IKNL in de relapsed/refractory setting (VMP of Rd) gebruikt zijn. Als het 'V netwerk' van de RRMM NMA gebruikt moest worden, werden achtergrondkansen van Rd uit IKNL gebruikt en als het 'Vd netwerk' van de RRMM NMA gebruikt moest worden, werden de achtergrondkansen van VMP uit IKNL gebruikt. De achtergrondkansen in lijn 1 zijn in alle subscenario's hetzelfde gebleven als in de basecase, namelijk VMP. Daarnaast is lijn 4 en verder in alle subscenario's op dezelfde manier gemodelleerd als in de basecase.

Hieronder worden de vier subscenario's toegelicht:

- In subscenario 1 wordt (net als in de basecase) Rd als referentiebehandeling gebruikt voor de achtergrondkansen in de relapsed/refractory setting en wordt gebruik gemaakt van het 'V netwerk' van de RRMM NMA voor lijn 2 en 3.
- In subscenario 2 worden respectievelijk Rd en Vd als referentiebehandelingen gebruikt voor de achtergrondkansen in lijn 2 en 3 en wordt in lijn 2 gebruik gemaakt van het 'V netwerk' en in lijn 3 van het 'Vd netwerk' van de RRMM NMA.
- In subscenario 3 worden respectievelijk Vd en Rd als referentiebehandelingen gebruikt voor de achtergrondkansen in lijn 2 en 3 en wordt in lijn 2 gebruik gemaakt van het 'Vd netwerk' en in lijn 3 van het 'V netwerk' van de RRMM NMA.
- In subscenario 4 wordt Vd als referentiebehandeling gebruikt voor de achtergrondkansen in lijn 2 en 3 en wordt gebruik gemaakt van het 'Vd netwerk' van de RRMM NMA voor lijn 2 en 3.

In de onderstaande tabel is weergegeven in welk subscenario ieder van de 59 sequenties is ingedeeld. Door de verschillende onderliggende assumpties, is onderlinge vergelijking tussen de sequenties in verschillende subscenario's niet meer mogelijk in dit scenario. Daarnaast worden in scenario 2 en 3 de behandelvolgorden die starten met DaraVMP of VMP niet direct vergeleken met behandelvolgorden die starten met DaraRd of Rd, omdat de HR's die in het model gebruikt zijn gebaseerd zijn op een naïeve vergelijking van PFS in de MAIA en ACYONE trials.

Subscenario 1	Subscenario 2	Subscenario 3	Subscenario 4
DaraVMP,ERd,PomD	DaraVMP,ERd,Kd	VMP,DaraKd,Rd	DaraRd,PomVd,Kd
DaraVMP,ERd,PEP	DaraVMP,ERd,PomVd	VMP,DaraKd,ERd	Rd,DaraKd,PomVd
DaraVMP,IxaRd,PomD	DaraVMP,IxaRd,PomVd	VMP,IsaKd,Rd	Rd,IsaKd,PomVd
DaraVMP,IxaRd,PEP	DaraVMP,Rd,Kd	VMP,IsaKd,ERd	
DaraVMP,IxaRd,EPomD	DaraVMP,Rd,PomVd	DaraRd,Kd,PomD	
DaraVMP,KRd,PomD	VMP,DaraRd,PomVd	DaraRd,Kd,PEP	
DaraVMP,KRd,PEP	VMP,DaraRd,Kd	DaraRd,Kd,EPomD	
DaraVMP,KRd,EPomD	VMP,DaraPomD,Kd	DaraRd,Kd,REP	
DaraVMP,Rd,PomD	VMP,ERd,Kd	Rd,DaraKd,PomD	

DaraVMP,Rd,PEP	VMP,ERd,DaraKd	Rd,DaraKd,EPomD
DaraVMP,Rd,EPomD	VMP,ERd,PomVd	Rd,IsaKd,PomD
DaraVMP,Rd,REP	VMP,IxaRd,PomVd	Rd,IsaKd,EPomD
VMP,DaraRd,PomD	DaraRd,PomD,Kd	Rd,DaraVd,PomD
VMP,DaraRd,PEP	DaraRd,PEP,Kd	Rd,DaraVd,PEP
VMP,DaraRd,EPomD	DaraRd,EPomD,Kd	Rd,DaraVd,EPomD
VMP,DaraPomD,PEP		Rd,Kd,EPomD
VMP,KRd,DaraPomD		Rd,Kd,PEP
VMP,KRd,PomD		
VMP,KRd,PEP		
VMP,KRd,EPomD		
VMP,ERd,PomD		
VMP,ERd,PEP		
VMP,ERd,DaraPomD		
VMP,IxaRd,EPomD		

4.2.5.1 *Subscenario 1*

In subscenario 1 worden drie behandelvolgorden niet gedomineerd, waarvan VMP,Krd,PEP de laagste ICER heeft van €44.000 (in basecase: €43.964). De andere behandelvolgorden (DaraVMP,Rd,REP en DaraVMP,KRd,PEP) hebben ICER's die boven de geldende referentiewaarde liggen (respectievelijk €144.008 en €417.342; in basecase respectievelijk €138.560 en €429.861). Net als in de basecase is de incrementele NMB/NHB positief voor VMP,KRd,PEP en negatief voor DaraVMP,Rd,REP en DaraVMP,KRd,PEP.

De resultaten van dit scenario zijn vergelijkbaar met de resultaten uit de basecase. Dit is naar verwachting omdat in dit scenario dezelfde assumpties zijn gebruikt; het enige verschil met de basecase is dat de behandelvolgorden die beginnen met DaraRd of Rd en behandelvolgorden met een behandeling die niet in het 'V netwerk' van de RRMM NMA zitten (Kd, PomVd, DaraKd en IsaKd) niet in dit subscenario zijn meegenomen.

4.2.5.2 *Subscenario 2*

In subscenario 2 is een aparte fully incremental analyse gedaan voor behandelvolgorden die starten met DaraRd en behandelvolgorden die starten met DaraVMP of VMP.

Van de drie behandelvolgorden die starten met DaraRd en die niet gedomineerd werden was DaraRd,PEP,Kd de behandelvolgorde met de meeste QALY's (5,78 QALYs). In vergelijking met de basecase zijn zowel het totaal aantal QALY's als de totale kosten hoger (5,78 vs. 3,79 QALY en €642.922 vs. €474.472). Dit wordt vooral veroorzaakt door de langere tijd in lijn 1 voor de behandeling met DaraRd als gevolg van de lagere HR ten opzichte van VMP (HR 0,28 vs. 0,47). De andere referentiebehandeling in lijn 3 had slechts beperkte invloed op de resultaten in dit subscenario.

De volgende behandelvolgorden worden niet gedomineerd in deze subset: VMP,IxaRd,PomVd, VMP,DaraRd,PomVd, DaraVMP,Rd,PomVd, DaraVMP,IxaRd,PomVd, DaraVMP,ERd,PomVd en DaraVMP,ERd,Kd.

De ICER's van deze behandelvolgorden liggen echter boven de referentiewaarde (variërend van €119.263 voor VMP,DaraRd,PomVd tot €1.769.700 voor DaraVMP,ERd,Kd) en incrementele NHB en NMB's ten opzichte van VMP,IxaRd,PomVd zijn negatief. De resultaten voor behandelvolgorden die starten met DaraVMP of VMP in subscenario 2 zijn vergelijkbaar met de basecase, omdat de HR o.b.v. de naïeve vergelijking vergelijkbaar is met de HR o.b.v. de NDMM NMA die gebruikt wordt in de basecase (HR 0,44 vs. 0,42) en daarnaast alleen de achtergrondkansen in lijn 3 gewijzigd zijn ten opzichte van de basecase (bv. voor VMP,IxaRd,PomVd 2,89 vs. 2,88 QALY en €201.566 vs. €280.134).

4.2.5.3 *Subscenario 3*

In subscenario 3 is een aparte fully incremental analyse gedaan voor behandelvolgorden die starten met DaraRd of Rd en behandelvolgorden die starten met VMP.

In de fully incremental analyse voor behandelvolgorden die starten met DaraRd of Rd in dit subscenario zijn de volgende behandelvolgorden niet gedomineerd: Rd,DaraVd,PomD, Rd,DaraVd,PEP, DaraRd,Kd,REP en DaraRd,Kd,PEP. Van deze behandelvolgorden heeft alleen Rd,DaraVd,PEP een ICER onder de geldende referentiewaarde (€51.550 per QALY) en een positieve NHB/NMB.

De totale kosten en QALY's voor behandelvolgorden die starten met DaraRd zijn in dit subscenario hoger dan in de base case (bv. voor DaraRd, Kd, PEP; 4,39 vs. 5,42 QALYs en €572.150 vs. €608.659). Dit wordt vooral veroorzaakt door de langere tijd in lijn 1, omdat patiënten langer op DaraRd blijven door de lagere HR van DaraRd versus VMP in dit scenario ten opzichte van de basecase (0,28 vs. 0,47). Dit effect wordt gedeeltelijk afgezwakt door de lagere achtergrondkansen in de tweede lijn, waardoor de totale kosten en QALY's in lijn 2 omlaag gaan.

In de fully incremental analyse voor behandelvolgorden die starten met VMP in dit subscenario zijn de volgende behandelvolgorden niet gedomineerd: VMP,IsaKd,Rd en VMP,IsaKd,ERd. De ICER van VMP,IsaKd,ERd ten opzichte van VMP,IsaKd,Rd ligt ver boven de geldende referentiewaarde (€771.900 per QALY) en de incrementele NHB/NMB zijn negatief. Ten opzichte van de basecase zijn zowel de kosten als de QALYs gedaald (bijvoorbeeld voor VMP,IsaKd,ERd 2,53 vs. 3,32 QALY en €298.169 vs. €494.311) vanwege de lagere achtergrondkansen die gebruikt zijn in lijn 2.

4.2.5.4 *Subscenario 4*

In subscenario 4 konden alleen de volgende drie behandelvolgorden meegenomen worden: Rd,IsaKd,PomVd, DaraRd,PomVd,Kd en Rd,DaraKd,PomVd. De behandelvolgorde die start met DaraRd leverde meer QALY's op maar had ook hogere kosten, wat resulteert in een ICER die boven de geldende referentiewaarde ligt (€111.048). Net als in subscenario 2 en 3 zijn de totale kosten en QALY's voor behandelvolgorden die starten met DaraRd hoger dan in de base case (3,69 vs. 2,77 QALYs en €473.132 vs. €307.603) door de langere tijd op DaraRd veroorzaakt door de lagere HR ten opzichte van VMP in dit scenario. Dit effect wordt gedeeltelijk afgezwakt door de lagere achtergrondkansen in de tweede en derde lijn, waardoor de totale kosten en QALY's in lijn 2 omlaag gaan.

4.2.6 **Overige scenario analyses**

In tabellen 22 t/m 37 en figuren 19 t/m 31 van het ESHPM-rapport zijn de uitkomsten van de scenarioanalyses gepresenteerd. In deze paragraaf worden de uitkomsten van de verschillende scenarioanalyses beschreven.

4.2.6.1 *Maximale leeftijd*

In **tabel 4.2** hieronder zijn de uitkomsten van de scenarioanalyses gepresenteerd waarin het effect van de maximale leeftijd van 110 jaar is onderzocht. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat het veranderen van de maximale leeftijd van 110 jaar naar 100 of 105 jaar zeer beperkt invloed heeft op de resultaten. Het scenario waarin de achtergrondsterfte is toegepast heeft meer invloed op de resultaten maar hierin zitten hoogstwaarschijnlijk dubbeltellingen (zoals in **paragraaf 4.1.10** van dit rapport staat beschreven). In vergelijking met de base case analyse zijn in dit scenario de kosten en effecten lager bij alle behandelsequenties (vanwege kortere

overleving). Het effect van de achtergrondsterfte is het grootst bij behandelsequenties die effectievere behandelingen bevatten dan de referentiebehandeling. Het beïnvloedt echter niet de volgorde van de sequenties en conclusie over de kosteneffectiviteit.

Tabel 4.2: Scenarioanalyses waarin de maximale leeftijd is aangepast

	Base case analyse	Scenario 1: max leeftijd 100 jaar	Scenario 2: max leeftijd 105 jaar	Scenario 3: achtergrondsterfte
VMP,KRd,PomD				
VMP,KRd,PEP	€43.964	€40.317	€43.964	€38.610
DaraVMP,Rd,REP	€138.560	€146.119	€141.081	€186.923
DaraVMP,KRd,PEP	€429.861	€428.678	€429.444	€505.769

4.2.6.2 Lognormale distributies

In **tabel 4.3** hieronder zijn de uitkomsten van de scenarioanalyses gepresenteerd waarin de lognormale distributie is toegepast bij het extrapoleren van alle transitities. Hierbij (zie scenario 4) is de baseline survival langer, wat resulteert in hogere kosten en effecten. Het effect is het sterkst in behandelvolgorden die effectievere behandelingen bevatten vergeleken met de referentiebehandeling (bijvoorbeeld DaraVMP,Rd,REP en DaraVMP,Rd,PEP). De ranking van de behandelvolgorden blijft echter ongewijzigd. De impact op de ICER's fluctueert, met gunstiger ICER's voor sequenties die effectievere behandelingen omvatten. Bij scenario 4 valt de ICER van VMP,KRd,PEP net boven de geldende referentiewaarde van €80.000, in tegenstelling tot de base case analyse.

Tabel 4.3: Scenarioanalyses waarin de lognormale distributie is toegepast bij de extrapolaties

	Base case analyse	Scenario 4: lognormale distributie en max leeftijd 110 jaar	Scenario 5: lognormale distributie en max leeftijd 100 jaar	Scenario 6: lognormale distributie en achtergrondsterfte
VMP,KRd,PomD				
VMP,KRd,PEP	€43.964	€80.997	€76.018	€66.594
DaraVMP,Rd,REP	€138.560	€127.116	€141.318	€194.734
DaraVMP,KRd,PEP	€429.861	€265.556	€281.516	€339.757

4.2.6.3 Relatie tussen PFS en de tijd tot overlijden

In **tabel 4.4** hieronder zijn de resultaten van de scenario's (scenario 7 en 8) waarin de HR's voor overlijden zijn aangepast. In deze scenario's wordt dus de correctie op basis van Etekal et al. (zie **paragraaf 4.1.4.3** van dit rapport) vervangen door een andere aanname. Deze scenario's laten zien dat de aannames omtrent deze HR's veel invloed hebben op de hoogte van de ICER's. In scenario 8 wordt daarnaast ook een van de behandelvolgorden (VMP,KRd,PomD) gedomineerd die niet in de base case analyse gedomineerd werd. Hierdoor is er geen ICER berekend bij deze behandelvolgorde en geldt dat dit niet als optimale behandelvolgorde geïnterpreteerd wordt. Het Zorginstituut is echter van mening dat de correctie op basis van Etekal et al.^[18] in de base case analyse correct is (zie **paragraaf 4.1.4.3** van dit rapport) en dat daarmee scenario 7 en 8 geen gevolgen hebben voor de conclusies van dit rapport.

Tabel 4.4: Scenarioanalyses waarin de lognormale distributie is toegepast bij de extrapolaties

	Base case analyse	Scenario 7: de HR van de tijd tot overlijden gelijk aan de HR van PFS	Scenario 8: HR van tijd tot overlijden=1
VMP,KRd,PomD			gedomineerd
VMP,KRd,PEP	€43.964	€67.235	
DaraVMP,Rd,REP	€138.560	€123.578	€192.241
DaraVMP,KRd,PEP	€429.861	€261.208	€702.544

4.2.6.4 RDI

In scenario 9 is voor alle geneesmiddelen een RDI van 100% aangenomen bij het berekenen van de geneesmiddelen kosten. Aangezien de RDI in de base case analyse per geneesmiddel is afgeleid uit de klinische studies, en daarmee de effecten van een lagere RDI in zowel de effecten als kosten zijn verwerkt, acht het Zorginstituut scenario 9 geen relevant scenario voor de conclusies van dit rapport.

4.2.6.5 Lijstprijzen en 34% prijskorting

In **tabel 4.5** zijn de belangrijkste uitkomsten te zien van de scenario's waarin de prijzen van de geneesmiddelen zijn aangepast. Het hanteren van de prijzen op basis van de Z-index heeft weinig effect op de ICER's (scenarioanalyse 10). Daarentegen heeft het scenario met een schatting van de bedongen prijskortingen van 34% bij daratumumab, carfilzomib, isatuximab en pomalidomide (scenarioanalyse 11) wel substantieel lagere ICER's dan de base case analyse. Het Zorginstituut is van mening dat de uitkomsten van scenarioanalyse 11 het beste inzicht geven in de kosteneffectiviteit van de huidige behandelvolgorden voor MM omdat hierin de toegepaste prijzen het dichtst bij de daadwerkelijk betaalde prijzen liggen. Het is echter wel mogelijk dat de prijs van pomalidomide onderschat wordt omdat de gedeclareerde prijs al lager ligt dan de lijstprijs. Voor het berekenen van de benodigde korting op geneesmiddelen kan niet uitgegaan worden van theoretisch behaalde kortingen. Aangezien in de base case analyse wordt uitgegaan van declaratieprijzen, vormt de base case analyse het beste uitgangspunt voor het berekenen van de benodigde prijskortingen.

Tabel 4.5: Scenarioanalyses waarin de prijzen van de geneesmiddelen zijn aangepast

	Base case analyse	Scenario 10: prijzen gelijk aan de Z-index	Scenario 11: 34% prijskorting*
VMP,KRd,PomD			
VMP,KRd,PEP	€43.964	€38.782	€27.364
DaraVMP,Rd,REP	€138.560	€127.159	€101.946
DaraVMP,KRd,PEP	€429.861	€447.550	€293.506

*prijskorting van 34% voor daratumumab, carfilzomib, isatuximab en pomalidomide

4.2.6.6 Gezondheidszorgperspectief en indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren

In **tabel 4.6** zijn de uitkomsten weergegeven van de scenario's waarin het gezondheidszorgperspectief is gehanteerd en waarin indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren zijn meegenomen. Het hanteren van het gezondheidszorgperspectief (scenario 12) heeft weinig invloed op de resultaten. Het scenario met de indirecte kosten in gewonnen levensjaren laat iets grotere verschillen in de ICER's zien. Desalniettemin zijn de verschillen beperkt en resulteert het niet in andere conclusies.

Tabel 4.6: Scenarioanalyses waarin het gezondheidszorgperspectief is gehanteerd en de indirecte kosten in gewonnen levensjaren zijn weggelaten

	Base case analyse	Scenario 12: gezondheidszorg-perspectief	Scenario 13: inclusief indirecte kosten in gewonnen levensjaren
VMP,KRd,PomD			
VMP,KRd,PEP	€43.964	€41.991	€56.091
DaraVMP,Rd,REP	€138.560	€136.459	€161.777
DaraVMP,KRd,PEP	€429.861	€425.661	€450.300

4.2.6.7 Disutiliteiten bijwerkingen

In paragraaf 4.2.4.14 van het ESHPM-rapport zijn de resultaten te zien van het scenario waarin disutiliteiten voor niet-hematologische bijwerkingen graad 3 en 4 zijn opgenomen. De impact hiervan op de totale QALY's is klein (0,007 tot 0,034). In de eerste behandellijn zijn de 'verloren' QALY's groter voor behandelingen waarin lenalidomide wordt gebruikt dan bij behandelingen waarin bortezomib wordt gebruikt. De onderzoekers geven aan dat klinische experts verwachtten dat lenalidomide juist minder QALY-verlies heeft dan bortezomib. Dit geeft aan dat het vergelijkbaar maken van disutiliteiten van verschillende behandelingen niet goed mogelijk is en waarom het Zorginstituut akkoord is gegaan met het weglaten van behandelingspecifieke disutiliteiten in de base case. Om deze reden is er bij dit scenario dan ook geen *fully incremental* analyse uitgevoerd.

4.2.6.8 Mogelijke uitkomsten verkorte behandelduur DaraRd

De resultaten van de laatste scenarioanalyse, waarbij is aangenomen dat patiënten maximaal 12 maanden een DaraRd behandeling krijgen en PEP en Kd als vervolgbehandeling, zijn weergegeven in paragraaf 4.2.4.15 van het ESHPM-rapport. De resultaten laten zien dat DaraRd-stop resulteert in een besparing van €176.934 (DaraRd,PEP,Kd: €549.733, DaraRd-stop,PEP,Kd: €372.799). De ESHPM-onderzoekers geven aan dat de uitkomsten van dit scenario mogelijk te optimistisch zijn, omdat de effectiviteit van DaraRd-stop mogelijk lager is dan bij continue behandeling met DaraRd. Daarnaast kan het zo zijn dat patiënten na het stoppen met DaraRd toch weer met deze behandeling door moeten gaan. Dit is een scenarioanalyse die geen gevolgen heeft voor de conclusie van de beoordeling van het Zorginstituut aangezien dit exploratief is en nog bewezen moet worden wat de daadwerkelijke effecten van een dergelijke verkorte behandeling gaan zijn in de praktijk.

4.2.6.9 Conclusie scenarioanalyses

Op basis van de scenarioanalyses concludeert het Zorginstituut dat de structurele onzekerheid voldoende inzichtelijk gemaakt is.

4.2.7 Validatie van het model

De basis voor het model is een eerdere versie geweest waarover in de literatuur gepubliceerd is.^[17] Vervolgens is het model, wat in eerste instantie in Excel gebouwd was, in R geprogrammeerd. Dit R-model is vervolgens gebruikt in een project voor *Canada's drug and health technology agency (CADTH)*, waarbij het zowel klinisch als technisch gevalideerd is. De codes en gebruikte data zijn dus al eerder gebruikt en gecontroleerd.

Voor de Nederlandse setting hebben de ESHPM-onderzoekers modeluitkomsten vergeleken met IKNL-data. Aangezien in de IKNL-data de meeste patiënten werden behandeld met VMP als eerstelijnsbehandeling en Rd als tweedelijnsbehandeling, is aangenomen dat VMP,Rd,EPomD, het meest nauwkeurig overeenkomt met de behandeling in de klinische praktijk. In figuur 38 van het ESHPM-rapport zijn de overlevingsgegevens van IKNL en de modeloutput voor VMP,Rd,EPomD weergegeven. De overleving is iets hoger in de IKNL-gegevens ten opzichte van wat er uit het model komt.

Mogelijke redenen hiervoor zijn: i) dat niet alle patiënten VMP en Rd kregen, ii) de derdelijnsbehandeling (EPomD) niet gebruikelijk is en iii) de overleving van volgende lijnen gebaseerd is op de effectiviteit van Rd. Niettemin laat de vergelijking zien dat OS-schattingen redelijk goed overeenkomen met de IKNL-gegevens, vooral gezien het feit dat OS niet rechtstreeks werd gemodelleerd op basis van de waargenomen gegevens.

Het Zorginstituut heeft de validatie van de technische implementatie van de code van het ziektemodel laten uitvoeren door de Rijksuniversiteit Groningen, aan de hand van het Tech-Ver protocol.^[25] De conclusie van de onderzoekers is dat de modelcode een correcte weergave is van het conceptuele model. Ook zijn aanbevelingen gedaan waar mogelijkheden voor technische verbeteringen liggen. Mochten deze verbeteringen in de toekomst doorgevoerd worden dan zullen deze volgens de onderzoekers, die de validatie uitvoerden, echter geen of een verwaarloosbare impact op de uitkomsten van het model hebben. Een voorbeeld van zo'n test is dat de code van het model niet werkt als een test wordt uitgevoerd met een hazard-ratio van nul, omdat er sprake is van numerieke integratie in het model. Daarnaast noemen de onderzoekers als kanttekening dat de manier waarop de patiëntenpopulatie gesimuleerd wordt resulteert in kleine verschillen in kosten of effecten door 'Monte Carlo error'. Dit speelt vooral een rol bij een 'fully incremental' analyse waarbij kleine verschillen tussen behandelvolgorden er toe kunnen leiden dat een behandelvolgorde 'gedomineerd' raakt. Het Zorginstituut maakt in dit rapport echter gebruik van de net health benefit methode bij de interpretatie van de resultaten van het ziektemodel. Bij die methode hebben kleine verschillen geen gevolgen voor de interpretatie van de resultaten waardoor de impact van deze bevinding zeer beperkt is.

4.2.8 Benodigde prijskortingen

In de volgende twee subparagrafen worden de uitkomsten van de *cost-based approach* en de *QALY-based approach* beschreven voor het berekenen van de benodigde prijskortingen. Op basis van beide methoden kan geconcludeerd worden dat er forse prijskortingen nodig zijn. De *QALY-based approach* is uitgevoerd op zowel de base case analyse als op de scenarioanalyse met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput. Om het gelijk gewicht van deze kortingen in het advies te benadrukken zijn deze 'prijskorting 1' en 'prijskorting 2' genoemd.

4.2.8.1 *Cost-based approach*

In tabel 46 van het ESHPM-rapport zijn resultaten van de *cost-based approach* weergegeven. Dit betreft resultaten van de sequenties die starten met daratumumab (in combinatie met Rd of VMP), als voorbeeld. De referentiesequentie was hierbij VMP,KRd,PomD. Er zijn verschillende kortingspercentages toegepast om het effect hiervan weer te geven. In de tabel is te zien dat zelfs een prijskorting van 80% voor daratumumab er niet voor zorgt dat de behandelvolgorden die beginnen met DaraRD kosteneffectief zijn. Wanneer daratumumab in de eerste lijn in combinatie met VMP wordt ingezet, met een prijskorting van 80%, zijn bijna alle behandelsequenties wél kosteneffectief. Wanneer er daarbij ook een korting van 60% voor pomalidomide (PomVD voor RRMM) wordt aangenomen, is ook de behandelsequentie DaraRd,PomVd,Kd kosteneffectief.

4.2.8.2 *QALY-based approach*

Op basis van de beschreven stappen van de *QALY-based approach* (zie **paragraaf 4.1.11** van dit rapport) zou VMP,KRd,PEP de referentiesequentie zijn in de basecase, aangezien dit de hoogste NHB heeft (0,75). Aangezien PEP niet direct in de NMA zat, hebben de onderzoekers van ESHPM ervoor gekozen om VMP,KRd,PomD als referentiesequentie te hanteren (NHB: 0,70). Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord. In tabel 36 van het ESHPM-rapport zijn de NHB's van alle behandelsequenties terug te vinden voor de basecase.

In het scenario met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput is voor iedere subset van behandelvolgorden (o.b.v. de subscenario's) een referentiesequentie bepaald op basis van de hoogste NHB. Voor subscenario 1 is de referentiesequentie VMP,KRd,PomD (NHB: 0,75), voor scenario 2 VMP,IxaRd,PomVd (NHB: 0,37) en voor scenario 3 Rd,DaraVd,PomD (NHB: 0,58). In scenario 3 had de behandelvolgorde Rd,DaraVd,PEP een hogere NHB (0,60), maar net als in de basecase is deze niet als comparator gebruikt omdat PEP niet direct in de NMA zat. Scenario 4 is niet gebruikt om kortingen te berekenen, omdat de kortingen voor de geneesmiddelen in dit subscenario al in een van de andere subscenario's berekend kon worden.

In tabel 48 van het ESHPM-rapport zijn de NHB's van alle behandelsequenties terug te vinden voor het scenario met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput.

In tabel 4.7 hieronder is een overzicht gegeven van de berekende prijskortingen op basis van de *QALY-based approach* voor zowel de base case als het scenario met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput. Bij het berekenen van de benodigde prijskortingen waren de onderzoekers bij een aantal geneesmiddelen genoodzaakt behandelvolgorden in het model op te nemen naast de eerder geïdentificeerde 59 relevante volgorden. Soms is er gekozen voor een alternatieve comparator, indien dat noodzakelijk was voor het goed uitvoeren van de prijskortingsmethode. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

In het ESHPM-rapport zijn de berekeningen van de prijskortingen uitgebreid beschreven in hoofdstuk 5.2.

Tabel 4.7: overzicht berekende prijskortingen op basis van de *QALY-based approach*

Geneesmiddel	Prijskorting 1	Prijskorting 2	Vershil
Daratumumab (i.c.m. VMP) voor NDMM	56,3%	58,5%	2,2
Daratumumab (i.c.m. Rd) voor NDMM	54,0%	41,9%	12,1
Daratumumab (i.c.m. Rd) voor RRMM	38,9%	38,9%	0
Daratumumab (i.c.m. Vd) voor RRMM	47,7%	55,2%	7,5
Carfilzomib (i.c.m. daratumumab en dexamethason) voor RRMM in de 2 ^e lijn	Niet kosteneffectief bij prijs €0	Niet kosteneffectief bij prijs €0	-
Carfilzomib (i.c.m. daratumumab en dexamethason) voor RRMM in de 3 ^e lijn	45,9%	Niet berekenbaar in nieuwe scenario	-
Pomalidomide (i.c.m. Vd) voor RRMM	80,9%	77,4%	3,5
Isatuximab (i.c.m. Kd) voor RRMM	58,6%	67,4%	8,8

Prijskorting 1: berekend op basis van de base case. Prijskorting 2: berekend op basis van het scenario met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput.

4.3 Discussie en conclusie

In de beoordeling van de kosteneffectiviteitsanalyse is het Zorginstituut tot de volgende belangrijke kritiekpunten gekomen, namelijk:

- De onderzoekers van ESHPM hebben ervoor gekozen om geen productiviteitskosten te modelleren. Dit is echter niet in lijn met de geldende richtlijn voor economische evaluaties. De impact hiervan op de uitkomsten is waarschijnlijk beperkt omdat het grootste deel van de patiënten al de pensioenleeftijd heeft bereikt op het moment van diagnose en het niet-fitte patiënten betreft.
- In tegenstelling met hoe kosteneffectiviteitsanalyses van geneesmiddelen ten behoeve van advisering door het Zorginstituut doorgaans zijn opgesteld, bevat de base case analyse geen behandelings specifieke utiliteiten (of disutiliteiten voor bijwerkingen). De onderzoekers hebben aangegeven dat het niet mogelijk was om dit op een consistente manier voor alle behandelingen toe te passen. Als alternatief is daarom een scenarioanalyse toegevoegd waarin op basis van aannames toch behandelings specifieke utiliteiten meegenomen zijn. De resultaten hiervan laten zien dat de totale QALY-impact van het meewegen van behandelings specifieke utiliteiten een zeer beperkte invloed heeft op de modelresultaten en zodoende de belangrijkste bevindingen ten aanzien van de prijskortingen of de kosteneffectiviteit van de sequenties slechts marginaal zal beïnvloeden.
- De OS-gegevens voor het model zijn niet direct uit de klinische studie geëxtraheerd. Aangezien veel klinische studies OS niet als primair eindpunt hadden en omdat deze gegevens zelden matuur was in recentere studies, was het niet mogelijk om dit in de NMA op te nemen.

Om deze reden is de OS op basis van een aanname (Etekel et al.) in combinatie met de PFS-gegevens geschat. De gekozen methode acht het Zorginstituut plausibel maar brengt wel onzekerheid met zich mee. De onderzoekers hebben deze onzekerheid meegenomen in de PSA en de OWSA en de assumptie is getest in scenario 7. Uit de OWSA blijkt dat de lineaire voorspelling van Etekel et al. een invloedrijke parameter is op de modeluitkomsten, maar dat dit de gecombineerde invloed is over drie behandellijnen heen. Uit scenario 7 blijkt dat de aanname op basis van Etekel et al. veel invloed heeft op de absolute hoogte van de ICERs maar niet op de rangschikking van de behandelsequenties op basis van kosteneffectiviteit of de (incrementele) NMB en NHB.

Een laatste algemeen punt over het ziektemodel wat nog aandacht verdient is dat er geen synergie over behandellijnen gemodelleerd is. In werkelijkheid is het mogelijk dat een bepaalde behandeling in een eerdere lijn zorgt voor betere effectiviteit van een vervolgbehandeling. Aangezien klinische studies doorgaans geen afzonderlijke HR's publiceren naar het regime in de voorgaande lijnen, was dit niet systematisch in het ziektemodel te implementeren. Hierbij moet worden opgemerkt dat deze aanname, in het geval van het ontbreken van deze informatie, impliciet ook gedaan wordt in reguliere kosteneffectiviteitsanalyses.

4.3.1 Eindconclusie beoordeling kosteneffectiviteitsanalyse

Het Zorginstituut concludeert dat het ziektemodel en de uitgevoerde analyses van voldoende kwaliteit zijn en daarmee bruikbaar voor besluitvorming. Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om bij elke behandeling waarvoor een prijsadvies berekend moest worden, dit op basis van twee analyses te doen: de base case analyse en een scenarioanalyse met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput. Zodoende zijn er dus voor elke behandeling twee verschillende prijskortingen berekend:

- Daratumumab (i.c.m. VMP) voor NDMM: 56,3% (base case analyse) en 58,5% (scenarioanalyse);
- Daratumumab (i.c.m. Rd) voor NDMM: 54% (base case analyse) en 41,9% (scenarioanalyse);
- Daratumumab (i.c.m. Rd) voor RRMM: 38,9% (base case analyse) en 38,9% (scenarioanalyse);
- Daratumumab (i.c.m. Vd) voor RRMM: 47,7% (base case analyse) en 55,2% (scenarioanalyse);
- Carfilzomib (i.c.m. daratumumab en dexamethason) voor RRMM in de 2e lijn: in beide analyses niet kosteneffectief bij een prijs van €0;
- Carfilzomib (i.c.m. daratumumab en dexamethason) voor RRMM in de 3e lijn: 45,9% (base case analyse) en niet te berekenen in het scenario;
- Pomalidomide (i.c.m. Vd) voor RRMM: 80,9% (base case analyse) en 77,4% (scenarioanalyse);
- Isatuximab (i.c.m. Kd) voor RRMM: 58,6% (base case analyse) en 67,4% (scenarioanalyse).

5 Nadere toelichting van de resultaten en implicaties voor de praktijk

In dit hoofdstuk worden de uitkomsten van het ziektemodel nader toegelicht, zonder dat de kwaliteit van het ziektemodel zelf nog wordt beoordeeld. Zie daarvoor het vorige hoofdstuk. Het centrale aandachtspunt in dit hoofdstuk is welke behandelvolgorden een goede balans tussen gezondheidswinst en meerkosten geven en welke niet. Dit is van belang om inzicht te geven in de grote verschillen die er kunnen bestaan in te verwachten gezondheidswinst en kosten van de verschillende onderzochte behandelvolgorden. Hierbij wordt uitgegaan van de 'base case' zoals opgenomen in het ESHPM rapport. De resultaten zijn gediscoteerd, dat wil zeggen dat de kosten en gezondheidswinst die in de toekomst behaald worden een lager gewicht krijgen. Uit de analyse blijkt dat er grote verschillen zijn in zowel de kosten als de verwachte gezondheidswinst van de verschillende behandelvolgorden.

5.1 Verhouding tussen gezondheidswinst en kosten

Het MM ziektemodel kan gebruikt worden om te beoordelen wat de gezondheidswinst is van verschillende behandelvolgorden, wat de kosten zijn, en of de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst² acceptabel is.³ Het ziektemodel is gemaakt voor de behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie. Uit het ziektemodel blijkt dat er slechts twee behandelvolgorden zijn met een acceptabele verhouding tussen kosten en effecten (VMP – KRd – PEP en VMP – KRd – PomD). Dat wil zeggen dat de gezondheid die gewonnen wordt met alle overige behandelingen voor multiple myeloom niet in goede verhouding staat tot de kosten.

5.1.1 Net Health Benefit (NHB)

Voordat daratumumab tot de verzekerde zorg behoorde startte de behandeling van MM bij patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie startte gewoonlijk met een VMP-combinatie (bortezomib, melphalan en prednison) of een Rd-combinatie (lenalidomide en dexamethason). Beide combinaties kunnen gegeven worden met Dara (daratumumab).

² De verhouding tussen de gezondheidswinst en de kosten wordt uitgedrukt in de 'net health benefit' (NHB). De formule voor het vaststellen van de NHB is:

$$\text{NHB} = \text{totale QALYs} - \frac{\text{totale kosten}}{\text{waarde van een QALY}} > 0 \text{ is kosteneffectief}$$

Deze berekening valt als volgt samen te vatten: als een behandelvolgorde meer gezonde levensjaren (Quality Adjusted Life Years, QALYs) oplevert dan dat deze kost (uitgedrukt in de waarde van een QALY) is er sprake van een positief netto resultaat: de hoeveelheid gewonnen QALYs zijn het geld waard. Als er sprake is van een negatief resultaat dan wordt er meer betaald voor de hoeveelheid gewonnen QALYs dan dat een QALY waard is. Voor pakketbeoordelingen is de 'incrementele' NHB de meest gepaste maat. Dit vereist echter een 'vergelijkende behandeling', die in het MM behandelandschap niet zomaar aanwijsbaar is..

³ Het Zorginstituut Nederland kent een hogere waarde aan een gewonnen QALY toe als die wordt gewonnen bij een patiëntenpopulatie met een hoge ziektelast. De ziektelast wordt berekend door de resterende gezonde levensverwachting van de patiëntenpopulatie af te zetten tegen de gezonde levensverwachting van een gemiddelde Nederlander met dezelfde leeftijd en dezelfde verdeling tussen man en vrouw. Een uitdaging bij deze berekening in een indicatiebrede beoordeling is dat een toekomstige beslissing zorg niet meer te vergoeden de drempelwaarde kan beïnvloeden. Dit geldt bijvoorbeeld voor daratumumab: als daratumumab beoordeeld wordt op kosteneffectiviteit en nog geen onderdeel van de verzekerde zorg is, verliezen Multiple Myeloom patiënten die behandeld worden zondere daratumumab ten opzichte van de algemene bevolking 72% van hun toekomstige gezonde levensverwachting. Daarmee valt MM in de hoogste ziektelast met een bijbehorende waarde van een QALY van €80.000. Echter, sinds 2018 wordt daratumumab wel in de tweede lijn voorgeschreven. Daarmee daalt de drempelwaarde naar €50.000 euro. In dit rapport wordt echter toch €80.000 gebruikt omdat de prijskortingen uitgerekend worden voor daratumumab tov van andere zorg en de ziektelast dus berekend dient te worden op basis van de ziektelast van zorg zonder daratumuab. Bij berekeningen die ervan uitgaan dat daratumumab onderdeel is van standaardzorg (macrokosten berekening) wordt €50.000 gebruikt.

In tabel 5.1 is aangegeven hoeveel behandelvolgorden er met het ziektemodel zijn doorgerekend, onderverdeeld naar de vier verschillende behandelcombinaties waarmee de MM behandeling gestart kan worden⁴. Ook zijn de gemiddelde kosten, gemiddelde gezondheidswinst en de gemiddelde Net Health Benefit weergegeven (zie voetnoot 2). Een negatieve NHB geeft aan dat, gemiddeld genomen, behandelingen die beginnen met VMP, Rd, DaraRd of DaraVMP niet kosteneffectief zijn. Gemiddeld genomen blijkt dat behandelvolgorden die beginnen met daratumumab meer gezondheid opleveren dan behandelingen zonder daratumumab, maar dat deze ook duurder zijn en niet kosteneffectief.

Tabel 5.1: gemiddelde kosten, effecten en NHB voor volgorden voor de start met één van de vier gemodelleerde startregimes (base case).

Behandelvolgorde van drie geneesmiddelen met als eerste behandeling:	Aantal doorgerekende behandelvolgorden	Gemiddelde kosten (gedisconteerd)	Gemiddelde effecten (QALYs) (gedisconteerd)	Gemiddelde NHB ¹ (getallen kleiner dan 0 hebben een ongunstige verhouding tussen kosten en effecten)
VMP	23	€ 334.080	3,06	-1,1
Rd	11	€ 384.856	3,20	-1,6
DaraVMP	17	€ 450.740	3,91	-1,7
DaraRd	8	€ 485.590	3,70	-2,4

VMP= velcade melphalan prednison, Rd = lenalidomide, Dara= daratumumab, NHB = net health benefit, QALYs = quality adjusted life year

De resultaten van het scenario met alternatieve aannames omtrent effectiviteitsinput met DaraVMP/VMP en DaraRd/Rd in de eerste lijn kunnen niet meer direct met elkaar vergeleken worden vanwege de indirecte vergelijking die is gehanteerd in dit scenario. Daarom is hieronder alleen het verschil tussen DaraVMP versus VMP en DaraRd versus Rd beschreven. Uit de tabel blijkt dat (net als in de basecase) gemiddeld genomen, behandelvolgorden die beginnen met daratumumab meer gezondheid opleveren dan behandelingen zonder daratumumab, maar dat deze ook duurder zijn en niet kosteneffectief.

Tabel 5.2: gemiddelde kosten, effecten en NHB voor volgorden voor de start met één van de vier gemodelleerde startregimes (scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput).

Behandelvolgorde van drie geneesmiddelen met als eerste behandeling:	Aantal doorgerekende behandelvolgorden	Gemiddelde kosten (gedisconteerd)	Gemiddelde effecten (QALYs) (gedisconteerd)	Gemiddelde NHB ¹ (getallen kleiner dan 0 hebben een ongunstige verhouding tussen kosten en effecten)
--	--	-----------------------------------	---	---

Subscenario 1

VMP	12	250.656	3,2	0
DaraVMP	12	464.937	4,6	-1,3

Subscenario 2

⁴ Deze tabel is gebaseerd op de base case uit het ESHPM rapport. In dat scenario is gebruik gemaakt van declaratieprijzen in plaats van lijstprijzen. Kosten in gewonnen levensjaren worden niet meegewogen. Indien deze wel worden meegewogen liggen de kosten tussen €70.000 en €110.000 euro hoger (zie scenario 13 van het ESHPM rapport). Er is geen schatting opgenomen van de kortingen die behaald zijn door het bureau financiële arrangementen voor sluismiddelen, ervan uitgaande dat deze onderhandeling opnieuw dient te worden gevoerd en opname in het pakket onzeker is, en er wordt dan ook gerekend met een waarde van een QALY van €80.000, die reflecteert dat de sluisgeneesmiddelen nog geen standaardzorg zijn maar nog in onderhandeling zijn.

VMP	7	256.637	3,0	-0,2
DaraVMP	5	454.454	4,4	-1,3
Subscenario 3				
Rd	9	224.503	2,6	-0,2
DaraRd	4	606.958	5,4	-2,2
Subscenario 4				
Rd	2	273.587	2,6	-0,9
DaraRd	1	579.306	5,3	-1,9

De tabellen hierboven geven alleen de gemiddelden van alle behandelvolgorden die beginnen met dezelfde eerste behandelcombinatie. Hieronder wordt ingegaan op individuele behandelvolgorden om inzicht te geven in de grote verschillen die er kunnen zijn in kosten en behandel-effecten.

5.1.1.1 *Behandelvolgorden die beginnen met VMP*

De meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP in de basecase is VMP-KRd-PEP. Deze volgorde levert 3,15 gezonde levensjaren (QALYs) op en kost €191.700. De minst kosteneffectieve behandelvolgorde is VMP-IsaKd-ERd. Deze volgorde levert 3,42 QALYs op (+0,27) en kost €493.430 (+€301.730). De minst kosteneffectieve tweedelijnsbehandelingen na VMP zijn IsaKd, DaraKd, DaraPomD en ERd.

In subscenario 1 was, net als in de basecase, de meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP: VMP-KRd-PEP (3,15 QALY en €191.696 t.o.v. 3,15 QALY en €191.700 in de basecase). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP in dit subscenario is VMP-DaraPomD-PEP. Deze volgorde levert 3,01 QALY's (-0,14) op en kost €327.485 (+€135.789).

In subscenario 2 was VMP-IxaRd-PomVd de meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP (2,89 QALY en €201.566 t.o.v. 3,05 QALY en €221.654 in de basecase). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP in dit subscenario is VMP-DaraPomD-Kd. Deze volgorde levert 2,81 QALY's (0,08) op en kost €323.198 (+€121.632).

In subscenario 3 was VMP-IsaKd-ERd de meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP (2,53 QALY en €298.169 t.o.v. 3,42 QALY en €493.430 in de basecase). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met VMP in dit subscenario is VMP-DaraKd Rd. Deze volgorde levert 3,3 QALY's op en kost €442.002.

In subscenario 4 waren geen behandelvolgorden opgenomen die starten met VMP.

In subscenario 1 zijn de QALY's en kosten vergelijkbaar met de basecase. In subscenario 2 zijn de QALY's vergelijkbaar met de basecase en de kosten lager dan in de basecase. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat patiënten minder lang in lijn 3 zitten door de lagere achtergrondkansen in lijn 3 in dit subscenario. In subscenario 3 zijn de QALY's lager en kosten lager dan in de basecase. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat patiënten minder lang in lijn 2 zitten door de lagere achtergrondkansen in lijn 2 in dit subscenario. Het verschil is groter dan bij subscenario 2, omdat het effect van een verandering in lijn 2 groter is dan in lijn 3 omdat meer patiënten in de tweede lijn dan in de derde lijn terecht komen.

5.1.1.2 *Behandelingen die beginnen met Rd*

De meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met Rd is Rd-DaraVd-PEP. Deze volgorde levert 3,4 QALYs op en kost €245.583. De minst kosteneffectieve volgorde is Rd-IsaKd-EPomD. Deze volgorde levert 3,49 QALYs op (+0,09) en kost €495.388 (+€249.805).

De minst kosteneffectieve tweedelijnscombinaties na Rd zijn IsaKd en DaraKd. Kd na Rd is duurder maar levert minder QALYs op dan DaraVd.

In subscenario 1 en 2 waren geen behandelvolgorden opgenomen die starten met Rd.

In subscenario 3 was, net als in de basecase, de behandelvolgorde Rd-DaraVd-PEP de meest kosteneffectieve behandelvolgorde met Rd in lijn 1 (2,60 QALY en €160.389 t.o.v. 3,4 QALY en €271.819). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met Rd in dit subscenario is Rd-DaraKd-EPomD. Deze volgorde levert 2,61 QALY's (+0,01) op en kost €294.798 (+€134.409).

In subscenario 4 was Rd-IsaKd-PomVd de meest kosteneffectieve behandelvolgorde met Rd in lijn 1 (2,57 QALY en €271.703 t.o.v. 3,31 QALY en €451.914). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met Rd in dit subscenario is Rd-DaraKd-PomVd. Deze volgorde levert 2,54 QALY's (-0,03) op en kost €275.471 (+€3.768).

De totale QALY's en kosten voor behandelvolgorden die starten met Rd zijn in dit subscenario lager dan in de basecase vanwege de langere tijd in lijn 1, omdat patiënten langer op Rd blijven door de lagere HR van DaraRd versus VMP in dit scenario ten opzichte van de basecase (HR 0,51 vs. 0,89). Rd is een goedkope maar ook een minder effectieve behandeling, waardoor zowel de kosten als QALY's dalen als patiënten langer op deze behandeling blijven.

5.1.1.3 Behandelingen die beginnen met DaraVMP

De meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met DaraVMP is DaraVMP-Rd-REP. Deze volgorde levert 4,62 QALYs op en kost €395.383. De minst kosteneffectieve volgorde is DaraVMP-ERd-Kd. Deze volgorde levert 4,74 QALYs op (+0,12) en kost €535.004 (+€139.621). De minst kosteneffectieve tweedelijnsbehandelingen na DaraVMP zijn IxaRd en ERd.

In subscenario 1 was, net als in de basecase, de behandelvolgorde DaraVMP-Rd-REP het meest kosteneffectief (4,66 QALY en €461.082 t.o.v. 4,62 QALYs en €395.383 in de basecase).

In subscenario 2 was DaraVMP-Rd-PomVd de meest kosteneffectieve behandelvolgorde met DaraVMP in de eerste lijn (4,33 QALY en €401.397 t.o.v. 4,62 QALY en €431.922).

In subscenario 3 en 4 waren geen behandelvolgorden opgenomen die starten met DaraVMP.

In subscenario 1 zijn zowel de kosten als de QALYs hoger dan in de basecase. Ondanks dat het verschil klein is, wordt dit veroorzaakt door de hogere HR die gebruikt is in lijn 1 (0,44 vs. 0,42), want in lijn 2 en 3 zijn in dit subscenario 1 geen aanpassingen gedaan ten opzichte van de basecase. Door de hogere HR blijven patiënten (iets) langer op DaraVMP wat gepaard gaat met meer gezondheidswinst, maar ook hogere kosten dan in lijn 2 en 3 van deze behandelvolgorde. Net als in subscenario 1, blijven patiënten in subscenario 2 langer op DaraVMP vanwege de iets hogere HR die gebruikt is in lijn 1. Daarnaast zijn in dit scenario de achtergrondkansen in lijn 3 lager dan in de basecase, waardoor de tijd in lijn 3 minder lang is wat gepaard gaat met langere gezondheidswinsten en kosten. Wanneer deze twee effecten samen worden genomen dalen zowel het totaal aantal QALY's als de totale kosten ten opzichte van de basecase.

5.1.1.4 Behandelingen die beginnen met DaraRd

De meest kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met DaraRd is DaraRd-Kd-REP. Deze volgorde levert 4,35 QALYs op en kost €529.299. De minst kosteneffectieve volgorde is DaraRd-EPomD-Kd. Deze volgorde levert 4,43 QALYs op (+0,08) en kost €603.162 (+€73.863). De minst kosteneffectieve tweede en derde lijnsbehandelingen na DaraRd zijn EPomD in lijn 2 of EPomD in lijn 3.

In subscenario 1 waren geen behandelvolgorden opgenomen die starten met DaraRd.

In subscenario 2 was, net als in de basecase, de behandelvolgorde DaraRd-PEP-Kd de meest kosteneffectieve behandelvolgorde met DaraRd in de eerste lijn (5,78 QALY en €642.922 t.o.v. 4,35 QALY en €529.299 in de basecase). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met DaraRd in dit subscenario is DaraRd-EPomD-Kd (5,78 QALY en €684.843).

In subscenario 3 was de meest kosteneffectieve behandelvolgorde met DaraRd in de eerste lijn DaraRd-Kd-REP (5,42 QALY en €608.659 t.o.v. 4,35 QALY en €529,299). De minst kosteneffectieve behandelvolgorde die begint met DaraRd in dit subscenario is DaraRd-Kd EPomD (5,42 QALY en €616.968).

In subscenario 4 was DaraRd,PomVd,Kd de enige behandelvolgorde met DaraRd in de eerste lijn. Net als in subscenario 2 en 3 zijn de totale QALY's en kosten van deze behandelvolgorde hoger dan in de base case (3,69 vs. 2,77 QALYs en €473.132 vs. €307.603).

De totale QALY's en kosten voor behandelvolgorden die starten met DaraRd zijn hoger vanwege de langere tijd in lijn 1, omdat patiënten langer op DaraRd blijven door de lagere HR van DaraRd versus VMP in dit scenario ten opzichte van de basecase (HR 0,28 vs. 0,47). DaraRd is een effectieve maar ook een dure behandeling, waardoor zowel de kosten als QALY's stijgen als patiënten langer op deze behandeling blijven. Dit effect wordt gedeeltelijk afgezwakt door de lagere achtergrondkansen in de tweede lijn, waardoor de totale kosten en QALY's in lijn 2 omlaag gaan.

5.1.2 Daratumumab in de eerste vs in de tweede lijn

Het eerder inzetten van effectievere therapieën levert meer gezondheidswinst op, maar de meerkosten staan niet in goede verhouding tot de effecten. Behandelvolgorden die beginnen met Rd leveren gemiddeld 3,35 QALYs op voor €383.102, en volgorden die beginnen met DaraRd leveren gemiddeld 4,35 QALYs op (+1) voor €561.906 (+€178.804). In het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput zijn deze verschillen nog groter: 2,7-2,8 QALY meer en €305.719-€382.455 meer met DaraRd versus Rd.

Dit roept de vraag op of daratumumab in de eerste of de tweedelij kosteneffectiever is. Uit bovenstaande blijkt dat de kosteneffectiviteit van DaraRd versus Rd €178.804 euro per QALY is in de basecase en €113.229-€136.591 per QALY in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput, ruim boven de op ziektelast gebaseerde drempelwaarden.

Voor de behandeling met daratumumab in combinatie met bortezomib (VMP of Vd) geldt hetzelfde. De volgorde Rd-DaraVd-PEP is niet kosteneffectief, maar wel de meest kosteneffectieve volgorde met daratumumab in de tweede lijn. Deze volgorde levert 3,4 QALY op en kost €245.583 in de basecase en levert 2,6 QALY op en kost €160,389 in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput. DaraVMP-Rd-REP is geen kosteneffectieve volgorde, maar is wel de meest kosteneffectieve volgorde met daratumumab in de eerste lijn. In de base case levert deze volgorde 4,62 QALY op (+1,12) en kost €395.383 (+€149.800) en in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput 4,47 QALY op (+1,87) en kost €381,787 (+€221.398). De incrementele kosteneffectiviteit van DaraVMP in de eerste lijn versus DaraVd in de tweede lijn is €133.750 per QALY in de basecase en €118.395 in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput.

De beroepsgroep heeft een voorkeur voor het gebruik van daratumumab met lenalidomide (DaraRd) als standaardbehandeling in de eerste lijn. Zoals hierboven blijkt is dit echter geen kosteneffectieve eerstelijnsbehandeling. Daar komt bij dat behandelvolgorden die beginnen met DaraRd als nadeel hebben dat in latere lijnen (het door patentverloop nu veel goedkopere) Rd naar alle waarschijnlijkheid niet meer als monotherapie kan worden ingezet. Dit komt omdat het onduidelijk is of patiënten die terugkerende ziekte hebben refractair werden op daratumumab of op Rd. Als er geen Rd monotherapie gebruikt kan worden, blijven er alleen minder kosteneffectieve geneesmiddelen over na DaraRd in de eerste lijn. De totale kosten van behandelvolgorden met DaraRd zijn daarmee hoger dan volgorden die starten met DaraVMP, waarna wel Rd gebruikt kan worden.

5.2 Noodzakelijke kortingen voor kosteneffectieve zorg

Patiënten met MM zouden toegang moeten hebben tot de meest effectieve behandeling. Voor vergoeding vanuit het verzekerde basispakket dient zorg ook kosteneffectief te zijn. Indien de prijzen van geneesmiddelen leiden tot zorg die niet kosteneffectief is, dient gekeken te worden naar welke prijskortingen op geneesmiddelen tot wel kosteneffectieve zorg kunnen leiden. Het uitgangspunt van de berekening van kortingen is om eerst uit te zoeken op welke plek in de behandeling (in welke lijn) het meeste gezondheid gewonnen wordt. Vervolgens is berekend welke prijs past bij de hoeveelheid gewonnen gezondheid ('QALY-based methode'). De gezondheidswinst (in QALY's) en de benodigde korting voor de geneesmiddelen die in de sluis zitten, is hieronder opgenomen in tabel 5.3.

Uit het ESHPM rapport blijkt dat zelfs bij ruime kortingen op de prijs van daratumumab dit onvoldoende zal zijn om de volledige behandelvolgorde (dus inclusief vervolghandelingen) kosteneffectief te laten zijn. Ook over de middelen die na daratumumab gebruikt worden moet worden onderhandeld. Het behalen van de korting op één van onderstaande middelen leidt daarbij nog niet tot een kosteneffectieve behandelvolgorde (inclusief voorgaande en vervolghandelingen). De kortingen hieronder betreffen de daling van de prijs die past bij de gezondheidswinst van een individueel geneesmiddel, in de betreffende combinatie. Zoals blijkt uit de tabel zijn de berekende kortingen uit de base case en het met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput erg vergelijkbaar en verschillen zijn vaak beperkt. Er is één uitzondering waar het verschil in de berekende korting (prijskorting 1 en 2) hoger is van 10%, namelijk voor daratumumab (gecombineerd met lenalidomide) in de eerste lijn. De lagere korting voor daratumumab (gecombineerd met lenalidomide) in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput is te verklaren doordat dit scenario ten opzichte van de base case een hogere effectiviteit van DaraRd in behandelrij 1 modelleert. Hierdoor ontstaat een groter verschil in gewonnen QALY's ten opzichte van de comparator in de verschillende scenario's (2,78 vs. 1,27 QALY). Daarbij is ook rekening gehouden met het feit dat bij een effectievere behandeling de kosten ook toenemen door een langere behandelduur. Hierdoor komt het verschil in berekende kortingen op de vraagprijs van het betreffende geneesmiddel uit op 12,1 procentpunt.

Ook is er een opvallend verschil in aantal toegevoegde QALY's in de sequentie Rd-DaraVd-EPomD. In de basecase is het aantal toegevoegde QALY's hoger dan in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput. Dit is te verklaren door de kortere tijd tot progressie voor patiënten op Vd in de IKNL data die in dit scenario als achtergrondkansen gebruikt worden en waarop de DaraVd HR wordt toegepast. Dit is een gevolg van het feit dat in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput de RRMM netwerken van V en Rd niet meer verbonden zijn in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput.

Tabel 5.3: benodigde prijskortingen voor prijzen die passen bij gezondheidswinst

Volgorde (Geneesmiddel waarvoor korting wordt berekend)	Toegevoegde QALYs t.o.v. comparator prijskorting 1	Benodigde korting om prijs te bereiken die past bij gezondheidswinst prijskorting 1	Toegevoegde QALYs t.o.v. comparator prijskorting 2	Benodigde korting om prijs te bereiken die past bij gezondheidswinst prijskorting 2
DaraVMP-KRd-EPomD (daratumumab 1e lijn)	1,65	56,3%	1,51	58,5%
DaraRd-EPomD-Kd (daratumumab 1e lijn)	1,27	54,0%	2,78	41,9%
VMP-DaraRd-EPomD (daratumumab 2 ^e lijn)	0,27	38,9%	0,27	38,9%

Rd-DaraVD-EPomD (daratumumab 2 ^e lijn)	0,56	47,7%	0,27	55,2%
Rd-DaraKd-EPomD* (carfilzomib 2 ^e lijn)	0,03	Niet kosteneffectief bij prijs €0	0,01	Niet kosteneffectief bij prijs €0
VMP-Erd-DaraKd (carfilzomib 3 ^e lijn)	0,11	45,8%	Niet berekbaar in nieuwe scenario	Niet berekenbaar in nieuwe scenario
DaraVMP-ERd-PomVd* (Pomalidomide 3 ^e lijn)	0,08	80,9%	0,05	77,4%
Rd-IsaKd-EPomD (isatuximab 2 ^e lijn)	0,37	58,6%	0,18	67,4%

*Berekend met afwijkende referentiecategorie, zie ESHPM rapport sectie 5.2. Prijskorting 1 op basis van de base case. Prijskorting 2 op basis van het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput.

5.3 Doelmatigheidsinitiatief hematologen

Verschillende hematologen werken momenteel aan het opzetten van een doelmatigheidsstudie (de FABULOUS studie) waarbij er een 'behandelvrij interval' is bij het gebruik van DaraRd.^[26] De hypothese van de studie is dat minder gebruik van daratumumab kan leiden tot minder bijwerkingen en daarmee een verhoogde kwaliteit van leven en verlaagde kosten. Daarnaast wordt onderzocht of bij minder gebruik van daratumumab de duur van de progressievrije periode even lang is als bij het standaardgebruik. De studie draagt met deze doelen bij aan passende zorg.

In het ESHPM model is een scenario onderzocht (paragraaf 4.2.4.15 van het ESHPM rapport) waarbij er wordt aangenomen dat het behandelvrije interval (de periode waarin er geen daratumumab wordt gegeven) een gelijke effectiviteit heeft als doorbehandelen met daratumumab. De kosten van de behandelvolgorde DaraRd-PEP-Kd zijn in dat scenario 32% lager. Dit scenario laat zien dat onderhandelingen over de prijs van daratumumab noodzakelijk blijven: de FABULOUS studie zou gedurende de studie een kostendaling van 32% opleveren, wat lager is dan de berekende kortingen, en deze daling zou slechts bij de helft van de deelnemers worden gerealiseerd (zij die gerandomiseerd worden naar de dara-stop arm). Het is daarbij nog onzeker of de effectiviteit tussen de twee behandelarmen gelijk is. Hoewel het doorgaan met de doelmatigheidsstudie FABULOUS is aan te bevelen, is dit geen alternatief voor onderhandelingen over de prijs.

5.4 Macrobudget

Een alternatief voor onderhandelen met individuele fabrikanten van geneesmiddelen is het vaststellen van een plafond voor uitgaven aan alle multiple myeloomgeneesmiddelen. Multiple myeloomzorg, voor patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie, kostte in 2022 €193,7 miljoen.⁵ Daarvan wordt €141,3 miljoen uitgegeven aan geneesmiddelen en €52,4 miljoen aan overige ziekenhuiszorg. Op basis van dit bedrag en de waarde van een gezond levensjaar van €50.000 euro⁶, zou er verwacht mogen worden dat deze zorg €193.700.000/50.000 = 3.874 gezonde levensjaren oplevert. Er worden echter slechts 2.808 gezonde levensjaren gewonnen in de base case en 3.495 gezonde levensjaren in het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput.⁷ Daaruit volgt dat het maximale budget voor MM zorg, bij patiënten die

⁵ Dit bedrag is inclusief prijskortingen zoals opgenomen in declaratiedata maar exclusief de kortingen op sluisgeneesmiddelen.

⁶ Deze berekening gaat er vanuit dat daratumumab onderdeel wordt van het verzekerde pakket na sluisonderhandeling, en gegeven kan worden in de eerste lijn. Dat betekent dat het ook beschikbaar is in de tweede lijn. De gemiddelde QALY winst van behandelingen met daratumumab in de tweede lijn is gediscoteerd 3.32 QALY. Bij een gemiddelde leeftijd van 73, 55% mannen is de gediscoteerde gezonde levensverwachting 9.96. De proportional shortfall die de ziektelast bepaalt is dan (9.96-3.32)/9.96 = 67%. Daarbij hoort een referentiewaarde van €50.000

⁷ Uitgaande van behandeling met DaraRd in de eerste lijn wordt er gemiddeld per patiënt 4.35 QALY (5.41 QALY) gewonnen in de basecase (scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput). De waarde van 4.35 (5.41) gezonde levensjaren is €50.000*4.35 = €217.375 (€50.000*5.41 = €270.500) per patiënt. Uitgaande van 646 nieuwe MM patiënten per jaar die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie is het totaal aan gewonnen levensjaren 646*4.35 = 2.808 (646*5.41 = 3.495). Het macro budget voor MM zorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie zou maximaal 2.808*€50.000 =

niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie, volgens de basecase maximaal €140,4 miljoen mag kosten ($2.808 * €50.000$) en volgens het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput maximaal €174,7 miljoen mag kosten ($3.945 * €50.000$), ten opzichte van de werkelijke uitgaven van €193,7 miljoen.

Als de €52,4 miljoen aan ziekenhuiszorg niet nader onderhandelbaar is wegens bijvoorbeeld beperkte marges, dan is er volgens de basecase $€140,4 - €52,4 = €88$ miljoen beschikbaar voor geneesmiddelen, 38% minder dan de uitgaven in 2022 van €141,3 miljoen. Volgens het scenario met alternatieve aannames over de effectiviteitsinput is er $€174,7 - €52,4 = €122,3$ miljoen beschikbaar voor geneesmiddelen, 13% minder dan de uitgaven in 2022 van €141,3 miljoen. Als de huidige zorg reeds te duur is, kan de beoordeling van nieuwe zorg ten opzichte van bestaande zorg leiden tot een onderschatting van de kosteneffectiviteitsratio: de meerkosten van de nieuwe zorg lijken dan acceptabel, maar de berekening gaat er foutief vanuit dat de vergelijkende behandeling kosteneffectief is.

€140.424.250 ($3.495 * 50.000 = €174,743,000$) mogen zijn. Dit betreft het maximum voor ziekenhuiszorg en geneesmiddelenzorg samen.

6 Conclusies en aanbevelingen

Dit rapport heeft vanuit een indicatiebreed perspectief recente ontwikkelingen binnen de MM zorg besproken. Aan bod zijn gekomen de mogelijkheden die nieuwe geneesmiddelen bieden voor de behandeling van de ziekte, de gezondheidswinst die in de praktijk al gerealiseerd is, maar ook de sterk gestegen kosten. Het door ESHPM ontwikkelde ziektemodel laat tevens zien dat MM-patiënten die geen stamceltransplantatie kunnen krijgen langer kunnen leven door een effectieve inzet van nieuwe geneesmiddelen, maar dat de prijzen die farmaceuten vragen niet in een goede verhouding staan tot de meerwaarde en vaak boven grenswaarden, die we in Nederland acceptabel vinden, liggen.

Het Zorginstituut concludeert dat het MM-ziektemodel van ESHPM op een robuuste wijze inzicht geeft in de verhouding tussen de waarde voor MM-patiënten en de maatschappelijke kosten. Het Zorginstituut heeft ook vastgesteld dat kortingen die voor dit advies zijn berekend, betrouwbaar zijn en gebruikt kunnen worden voor prijsonderhandelingen van VWS met farmaceuten.

Aan het ministerie van VWS adviseert het Zorginstituut:

1. Maak op basis van de bevindingen uit het ziektemodel nieuwe prijsafspraken met fabrikanten voor MM-geneesmiddelen om de behandelvolgorden die voor patiënten het meest effectief zijn ook kosteneffectief te maken. Of behaalde onderhandelresultaten leiden tot kosteneffectieve zorg, kan met een extra analyse in het ziektemodel worden onderzocht.
2. Te stimuleren om patiënten deel te laten nemen aan de door de beroepsgroep geïnitieerde FABULOUS studie, mits een kosteneffectief onderhandelresultaat voor daratumumab in de eerste behandelrij gerealiseerd wordt.
 - Door middel van een behandelvrij interval van de combinatiebehandeling daratumumab, lenalidomide en dexamethason (DaraRd) in de eerste lijn beoogt de FABULOUS studie de gezondheidswinst voor de patiënt te verbeteren en bij te dragen aan een vermindering van de kosten. Houd daarbij wel rekening met dat de uitkomsten van de FABULOUS studie nog onzeker zijn en pas op termijn bekend worden. Ook zullen besparingen uit deze studie niet voldoende zijn voor kosteneffectieve zorg. De FABULOUS studie vervangt de noodzaak tot het behalen van berekende minimale prijskortingen dus niet.
3. Om aandacht te hebben voor de noodzakelijke kortingen van geneesmiddelcombinaties die na DaraRd in de eerste lijn gegeven worden. De beroepsgroep heeft een voorkeur voor DaraRd in de eerste lijn. Behandelvolgorden die met DaraRd beginnen behoren tot de meest effectieve volgorden, maar hebben als nadeel dat (in vergelijking met andere startbehandelingen) in latere lijnen alleen minder kosteneffectieve geneesmiddelen ingezet kunnen worden. Daarom is bij behandelvolgorden die starten met DaraRd extra aandacht gevraagd voor prijskortingen voor carfilzomib, isatuximab en pomalidomide in de tweede en derde lijn.
4. In het geval dat geen kosteneffectief onderhandelresultaat realiseerbaar blijkt te zijn voor daratumumab in de eerste lijn, zijn er alternatieve eerstelijns startbehandelingen gevolgd door de combinatie daratumumab, bortezomib, dexamethason (DaraVd) in de tweede lijn. Omdat daratumumab in de tweede lijn ook niet kosteneffectief is, vereist deze uitkomst evengoed een korting op de lijstprijs van daratumumab. Tevens heeft een dergelijk alternatief niet de voorkeur omdat behandelvolgorden die met daratumumab in de eerste lijn starten tot de volgorden met het meeste gezondheidswinst voor de patiënt behoren.

Aan de beroepsgroep adviseert het Zorginstituut:

5. Blijf doorgaan met innovatieve initiatieven die de MM-zorg voor patiënten verbeteren en doelmatiger maken, zoals de FABULOUS-studie.
6. Onderzoek of de veelbelovende mediane progressieve vrije overleving van DaraRd in de MAIA studie ook bij de patiëntpopulatie in de praktijk gehaald wordt. Data uit FABULOUS kunnen hiervoor met die van de MAIA trial vergeleken worden.

7. Het ziektemodel richt zich op het inzichtelijk maken van verschillen in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van verschillende geneesmiddelen en volgorden op populatieniveau. Wees bewust van aanzienlijke verschillen in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van verschillende behandelvolgorden. Zoek naar mogelijkheden om op basis van deze inzichten samen met patiënten te beslissen over de meest passende behandeling. Het doel van dit rapport is daarbij niet om een standaardbehandeling voor alle patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie te bepalen. Hiervoor blijft de richtlijn leidend. Het ziektemodel vervangt de richtlijn dus niet, maar biedt aanvullende informatie. In de keuze voor de opeenvolgende behandelingen spelen uiteraard de individuele en patiënt karakteristiek-specifieke kenmerken van patiënten een belangrijke rol.
8. Ga binnen de beroepsgroep het gesprek aan over hoe MM-zorg doelmatiger kan. Er zijn hiervoor verschillende mogelijkheden nader te verkennen, bijvoorbeeld:
 - Na VMP in de eerste lijn te kiezen voor KRd en niet voor IsaKd, DaraKd en ERd
 - Na Rd in de eerste lijn kiezen voor DaraVd en niet voor IsaKd en DaraKd
 - Na DaraVMP in de eerste lijn kiezen voor Rd en niet voor IxaRd en ERd
 - Na DaraRd in de eerste lijn kiezen voor Kd als tweede lijn gevolgd door REP in de derde lijn en niet voor EPomD in de tweede of derde lijn.
9. Nader te onderzoeken hoe verschillende doseringen van carfilzomib de effectiviteit en kosten van de behandeling beïnvloeden. Carfilzomib wordt in verschillende doseringen met andere geneesmiddelen gecombineerd. Dit kan een grote impact hebben op de kosten en doelmatigheid van zorg.

Referenties

1. Zorginstituut Nederland (2021). Pakketadvies 6 behandelcombinaties van geneesmiddelen bij multipel myeloom. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/02/11/pakketadvies-multipel-myeloom>.
2. Hematon (2023). Ziekte van Kahler (multipel myeloom). Retrieved 21-12-2023, from <https://www.hematon.nl/ziektebeelden/myeloom/ziekte-van-kahler>.
3. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL). Het multipel myeloom in Nederland, 2014-2017 2020.
4. HOVON werkgroep multipel myeloom. Richtlijn behandeling multipel myeloom 2021. 2021. Geraadpleegd op 13 november 2023 via https://hovon.nl/asset/public/WorkingGroups/WorkingGroups_MM/RICHTLIJN-behandeling-MM-2021-geautoriseerd-11-05-2021-1.pdf.
5. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL) (2023). Multipel myeloom. from <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mm>.
6. Cochrane. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2023.
7. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol 2012; 12: 9.
8. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2017; 35: 1312-9.
9. Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2017; 35: 2975-6.
10. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. Haematologica 2015; 100: 100-6.
11. Chaimani A CD, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2023.
12. Rose CJ, Ohm IK, Giske L, et al. Effect modification in network meta-analyses for relapsed/refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2023; 13: e067966.
13. Sadeghirad B, Foroutan F, Zoratti MJ, et al. Theory and practice of Bayesian and frequentist frameworks for network meta-analysis. BMJ Evid Based Med 2023; 28: 204-9.
14. Schmitz S, Maguire Á, Morris J, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. BMC Med Res Methodol 2018; 18: 66.
15. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 2609-17.
16. Zorginstituut Nederland (2016). Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2016). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>.
17. Blommestein HM, Franken MG, van Beurden-Tan CHY, et al. Cost-effectiveness of Novel Treatment Sequences for Transplant-Ineligible Patients With Multiple Myeloma. JAMA Netw Open 2021; 4: e213497.
18. Etekal T, Koehn K, Sborov DW, 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: 587-94.
19. Zweegman S, Levin M-D, Klein S, et al. Feasibility and Efficacy of Dose Adjusted Melphalan - Prednisone - Bortezomib (MPV) in Elderly Patients \geq 75 Years of Age with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; the Non-Randomised Phase II HOVON 123 Study. Blood 2016; 128: 3305.
20. Hatswell AJ, Burns D, Baio G, et al. Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. Health Econ 2019; 28: 653-65.
21. van Ark T. Voortgangsbrief financiële arrangementen 2020 2020.

22. 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. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 791-801.
23. de Groot S, Santi I, Bakx P, et al. Informal Care Costs According to Age and Proximity to Death to Support Cost-Effectiveness Analyses. *Pharmacoeconomics* 2023; 41: 1137-49.
24. Paulden M. Calculating and Interpreting ICERs and Net Benefit. *Pharmacoeconomics* 2020; 38: 785-807.
25. Buyukkaramikli NC, Rutten-van Molken M, Severens JL, et al. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 1391-408.
26. ZonMw (2023). FeAsiBility of a treatment-free interval in newly diagnosed mUltiple myeLOma patients treated with DaratumUmab-Lenalidomide-DexamethaSone –the FABULOUS study A nationwide randomized clinical trial comparing daratumumab-lenalidomide-dexamethason. from <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/feasibility-treatment-free-interval-newly-diagnosed-multiple-myeloma-patients-treated>.

Bijlage 1: toelichting bij de analyse van de declaratiegegevens

De in het rapport in paragraaf 2.4 beschreven kosten(ontwikkelingen) zijn gebaseerd op declaratiegegevens van zorgverzekeraars, verkregen via Vektis (geraadpleegd mei 2024).

Hierin zijn alleen declaraties uit de medisch specialistische zorg meegenomen. Deze zijn opgesplitst in declaraties van dbc-zorgproducten ('overige ziekenhuiskosten' genoemd) en declaraties van intramurale dure geneesmiddelen.

Overige gedeclareerde kosten (zoals huisartsenzorg, extramurale geneesmiddelen e.d.) zijn buiten beschouwing gelaten.

Selectie van verzekerden

Alle verzekerden waarvoor vanaf 2012 minimaal één subtraject met specialisme-diagnosecode 03130754 (interne geneeskunde – multipel myeloom/primaire amyloidose) is gedeclareerd, zijn geselecteerd.

Aangezien de diagnosecode 0754 naast multipel myeloom ook primaire amyloidose omvat, is de selectie mogelijk breder dan de daadwerkelijke multipel myeloom populatie.

Onderverdeling van verzekerden in 2 groepen

De verzekerden zijn onderverdeeld in de groepen:

- verzekerde in aanmerking komend voor stamceltransplantatie:

verzekerden waarvoor minimaal één subtraject 03130754 is afgeleid naar een zorgproduct binnen zorgproductgroep 979003 ('Stamceltransplantatie (autoloog en allogeen) (incl WBMV) en immuun effectorcel therapie')

- verzekerde niet in aanmerking komend voor stamceltransplantatie:

verzekerden waarvoor geen enkel subtraject 03130754 is afgeleid naar een zorgproduct binnen zorgproductgroep 979003

Voor beide groepen zijn de gedeclareerde bedragen 'overige ziekenhuiskosten' en 'dure geneesmiddelen' over kalenderjaren 2017 t/m 2022 in kaart gebracht.

Bedragen 'overige ziekenhuiskosten'

Gerapporteerde bedragen 'overige ziekenhuiskosten' over 2017 t/m 2022 betreffen de gedeclareerde bedragen voor in betreffende jaren gestarte subtrajecten 03130754 voor de geselecteerde verzekerden.

Bedragen 'dure geneesmiddelen'

Voor de op basis van subtrajecten geselecteerde verzekerden zijn alle declaraties voor bij multipel myeloom te verwachten dure geneesmiddelen in de jaren 2017 t/m 2022 geselecteerd (onafhankelijk van de specifiek bij de declaraties meegeleverde indicatiecodes).

Het betreft declaraties voor de middelen:

BENDAMUSTINE - (L01AA09)

BORTEZOMIB - (L01XG01)

CARFILZOMIB - (L01XG02)

CYCLOFOSFAMIDE - (L01AA01)

DARATUMUMAB - (L01FC01)

DOXORUBICINE - (L01DB01)

ELOTUZUMAB - (L01FX08)

ISATUXIMAB - (L01FC02)

IXAZOMIB - (L01XG03)
LENALIDOMIDE - (L04AX04)
MELFALAN - (L01AA03)
PANOBINOSTAT - (L01XH03)
PLERIXAFOR - (L03AX16)
POMALIDOMIDE - (L04AX06)
VINCRISTINE - (L01CA02)

De bedragen zijn gebaseerd op de gedeclareerde bedragen. Voor geneesmiddelen waarvoor een (niet openbaar bekend) financieel arrangement is afgesloten zal het daadwerkelijke bedrag ten laste van de zorgverzekeringswet lager liggen.

Bijlage 2: methode voor het bepalen van kortingen voor individuele geneesmiddelen in combinatietherapieën in een ziektemodel

Om een kosteneffectieve inzet van een geneesmiddel te waarborgen, kan het Zorginstituut een expliciet kortingspercentage adviseren. Dit kortingspercentage wordt in beginsel berekend door de additionele kosten te vergelijken met de additionele effecten (uitgedrukt in een zogeheten 'kosteneffectiviteitsratio') en deze ratio te vergelijken met een referentiewaarde. Deze methode is niet direct toepasbaar bij ziektemodellen waarin combinatietherapieën voorkomen om de volgende drie redenen: 1) Het gebruik van kosteneffectiviteitsratio's geeft geen informatie over de kosteneffectiviteit van 'extendedly dominated' en 'gedomineerde' behandelvolgorden bij een vergelijking van grote hoeveelheden geneesmiddelen. 2) In ziektemodellen kunnen behandelingen in verschillende lijnen voorkomen waardoor gekozen moet worden voor welke behandellijn er een korting wordt uitgerekend en 3) Bij combinatietherapieën moet eerst worden vastgesteld welk deel van de combinatie bijdraagt aan welke proportie van de gezondheidswinst

Het vergelijken van grote hoeveelheden geneesmiddelen

Indien er veel verschillende behandelingen zijn is het gangbaar om een kosteneffectiviteitsratio uit te rekenen met een zogeheten 'volledig incrementele analyse'. Deze analyse heeft als resultaat dat er een kosteneffectiviteitsratio is voor alleen die behandelingen die mogelijk kosteneffectief zijn. Behandelvolgorden die duurder zijn en minder gezondheid opleveren zijn 'gedomineerd' en krijgen geen kosteneffectiviteitsratio. Behandelingen die meer QALYs opleveren dan de comparator, maar die een minder gunstige kosteneffectiviteitsratio hebben dan een andere behandeling zijn 'extendedly dominated'. Ook voor die behandelvolgorde is er geen kosteneffectiviteitsratio beschikbaar. Zonder kosteneffectiviteitsratio is het binnen de huidige methodiek niet mogelijk om een kortingspercentage te berekenen, omdat de methode uitgaat van een drempelwaarde waaronder een kosteneffectiviteitsratio uit moet komen. Een oplossing voor deze beperkingen aan de volledig incrementele analyse is het rangschikken van de resultaten in termen van de 'net health benefit'. Deze methode geeft hetzelfde resultaat als de 'volledig incrementele analyse' als het gaat om de meest doelmatige therapie, maar kan ook de gedomineerde en 'extendedly dominated' behandelvolgorden rangschikken op doelmatigheid. De vergelijkende behandeling (de comparator) is dan de meest doelmatige behandelvolgorde uit de rangschikking. Het rangschikken van resultaten op de net health benefit geeft een identiek resultaat als de net monetary benefit, en die is onderdeel van de base-case analyse van de Richtlijn voor economische evaluaties van het Zorginstituut. Bij een net health benefit analyse is een prijs kosteneffectief als het resultaat van de berekening groter is dan 0. In het rapport over MM is zowel een volledig incrementele analyse als een NHB rangschikking uitgevoerd.

Behandelingen in verschillende behandellijnen

Bij ziektemodellen die behandelsequenties bevatten kunnen geneesmiddelen in verschillende volgorden worden ingezet. Een geneesmiddel dat als eerste wordt ingezet kan meer gezondheid realiseren dan wanneer het wordt ingezet in een latere lijn. Dit omdat patiënten bij de eerste behandeling een relatief betere prognose hebben dan patiënten die al een aantal behandellijnen hebben doorlopen. Omdat de korting van een geneesmiddel afhangt van de gezondheidswinst, hangt de korting van een geneesmiddel ook samen met de lijn waarin deze wordt ingezet. Een ziektemodel kan een aparte korting voor de inzet van een geneesmiddel voor iedere mogelijke behandellijn uitrekenen of voor een voorkeurspositie, bijvoorbeeld de behandellijn waarin het geneesmiddel de meeste gezondheid oplevert.

Combinatietherapieën

Als de vergelijkende behandeling voor een combinatietherapie niet bestaat uit een van de afzonderlijke interventies, is de gezondheidswinst niet toewijsbaar aan de samenstellende onderdelen van de combinatietherapie. In die gevallen vereist het berekenen van prijskortingen voor combinatietherapieën een extra tussenstap ten opzichte van analyses van monotherapieën. Dit is niet uniek voor ziektemodellen en geldt zowel bij het gebruik van een volledig incrementele analyse als bij een rangschikking op 'net health benefit'. Bij combinaties van behandelingen is niet duidelijk welk van de behandelingen verantwoordelijk is voor de gezondheidswinst. Aangezien de gezondheidswinst, in combinatie met de drempelwaarde voor kosteneffectiviteit, bepaalt welke prijs een behandeling mag hebben, dient eerst uit te worden gerekend welk deel van de gezondheidswinst toewijsbaar is aan een specifieke behandeling. In, bijvoorbeeld, de vergelijking tussen de geneesmiddelen VMP en DaraRd, levert DaraRd meer gezondheidswinst uitgedrukt in QALYs op. Echter, het is niet duidelijk welk deel van de QALYs door daratumumab (Dara) en welk deel door lenalidomide (Rd) gerealiseerd wordt. Dat onderscheid moet wel worden gemaakt om een prijs(korting) uit te rekenen die past bij de gezondheidswinst van alleen daratumumab. Daarom moet als tussenstap eerst worden uitgerekend wat het verschil in gezondheidswinst is tussen lenalidomide (Rd) monotherapie en combinatietherapie DaraRd.

Prijskortingen bij ziektemodellen met combinatietherapieën

Ziektemodellen kunnen net als gewone kosteneffectiviteitsmodellen gebruikt worden voor het berekenen van prijskortingen.

In de Pilot multiple myeloom is zowel een rangschikking op basis van net health benefit als een 'fully incremental analyse' uitgevoerd. De net health benefit methode geeft een identieke rangschikking aan de net monetary benefit methode die is opgenomen in de richtlijn voor kosteneffectiviteitsonderzoek van het Zorginstituut. De wetenschappelijke adviesraad sprak tijdens de bespreking van het MM dossier een voorkeur uit voor de net health benefit methode vs de net monetary benefit. De argumentatie was dat het beter is om behandelvolgorden te beoordelen in termen van gezondheidsequivalenten dan in termen van kosten, aangezien het doel is om gezondheid te maximaliseren en niet om kosten te minimaliseren.

Stel dat een middel in de eerste, tweede en derde behandellijn kan worden ingezet. In ieder van die lijnen kan het middel een bepaalde hoeveelheid gezondheid opleveren. Ook is het mogelijk om de kosteneffectiviteit te berekenen van de inzet in iedere lijn. Dat zou, bij een niet kosteneffectief middel, drie prijskortingspercentages opleveren. Het is dan nog niet duidelijk welk van de drie percentages leidend moet zijn in onderhandelingen. Van alle mogelijke kortingen die berekend kunnen worden, heeft de projectgroep van de Pilot MM ervoor gekozen een korting uit te rekenen voor een geneesmiddel in de behandellijn waar het de meeste gezondheid toevoegt. Het leidende principe hierachter is dat kosteneffectiviteitsanalyses beogen zoveel mogelijk gezondheid te genereren voor een acceptabele prijs. De berekening van die acceptabele prijs dient daarom te worden uitgevoerd voor behandelingen in de behandellijn waar deze het meeste QALYs opleveren, anders wordt er voorgesorteerd op een suboptimale inzet van het geneesmiddel. Indien de prijsonderhandelingen voor de behandeling niet slagen, kan er voor een vervolgonderhandeling een nieuwe korting worden uitgerekend voor een andere behandellijn.

Een uitdaging voor zowel ziektemodellen als reguliere kosteneffectiviteitsmodellen, waarvoor binnen Zorginstituut geen richtlijn bestaat, is om tot prijskortingen te komen voor combinatietherapieën. Bij de gebruikelijke methode wordt vastgesteld bij welke prijs de kosteneffectiviteitsratio van een combinatietherapie onder de referentiewaarde valt. Echter, dat geeft alleen informatie over de kosteneffectiviteit van de combinatie, en niet van de afzonderlijke therapieën, tenzij een van de afzonderlijke middelen de vergelijkende behandeling in de analyse is. De huidige richtlijn voor economische evaluaties van het Zorginstituut biedt geen handvaten voor het berekenen van een kosteneffectieve prijs voor de afzonderlijke middelen. Daartoe is voor dit project een nieuwe methode ontwikkeld die gebruik maakt van het ziektemodel om de gezondheidswinst uitgedrukt in QALYs toe te kennen aan de afzonderlijke elementen die samen de combinatietherapie vormen.

Methode prijskortingen

Hieronder vatten we samen hoe de het berekenen van prijskortingen kunnen worden uitgewerkt in het ziektemodel. De eerste stap in de berekening van de korting is om vast te stellen voor welke plaats in de behandelvolgorde de korting berekend zal worden. Zoals toegelicht is dat de positie waarop het geneesmiddel de meeste QALYs oplevert.

De volgende stap is om vast te stellen wat de gezondheidswinst is van het geneesmiddel of de combinatie van geneesmiddelen ten opzichte van een relevante vergelijkende behandeling (de comparator). In een ziektemodel zijn zeer veel vergelijkingen mogelijk, maar analoog aan de methoden in een reguliere farmaco-economische beoordeling is de meest relevante vergelijking die met de hoogste score in de net health benefit rangschikking. De te maken vergelijking is die tussen een geneesmiddel(combinatie) op de positie waarmee deze de meeste gezondheid oplevert en het meest doelmatige middel op diezelfde positie.

In het geval van combinatietherapieën moet een tussenstap worden uitgevoerd om de meerwaarde van de afzonderlijke middelen uit de combinatie vast te kunnen stellen. Als middel A en B samen als middel AB gegeven wordt, dan kan worden vastgesteld welk deel van de gezondheidswinst door A wordt gerealiseerd door AB te vergelijken met B als monotherapie. In het ziektemodel voor MM zijn om die reden verschillende behandelvolgorden toegevoegd aan de analyses die het mogelijk maken om de afzonderlijke toegevoegde waarde van combinatietherapieën vast te kunnen stellen.

In sommige gevallen is het niet mogelijk om een combinatietherapie direct te vergelijken met de meest doelmatige behandeling in diezelfde behandellijn, bijvoorbeeld omdat het meest doelmatige middel klinisch gezien niet kan volgen op een ander middel. In dat geval zal, analoog aan gewone farmaco-economische evaluaties, de tweede meest doelmatige optie als relevante referentie worden gekozen, aangezien de meest doelmatige referentie niet beschikbaar is.

De incrementele gezondheid, uitgedrukt in QALYs, kan worden toegeschreven aan een afzonderlijk middel uit een combinatie. Vervolgens kan de monetaire waarde van dat afzonderlijke middel worden vastgesteld door deze QALYs te vermenigvuldigen met de referentiewaarde. Het resulterende bedrag is de maximale meerkosten die deze behandelsequentie mag vormen ten opzichte van de referentiebehandeling in dezelfde lijn. Hieruit kan worden afgeleid wat de korting moet zijn om deze maximale meerkosten te bereiken.

Bijlage 3

Blommestein HM, Thielen F, Leeneman B, Uyl-de Groot C. Effectiveness and cost-effectiveness of treatment sequences for newly diagnosed transplant-ineligible patients with multiple myeloma. December 18, 2023 (version 1.5)

Colofon

Volgnummer	2023052486
Contactpersoon	F. van den Berg +31643470635
Afdeling Team	Zorg Medisch-specialistische Zorg
Uitgebracht aan	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse sluisgeneesmiddelen multipel myeloom

Definitief | 23 december 2024

| Van goede zorg verzekerd |



Inhoudsopgave

	Inleiding	3
1	Behandellandschap	4
1.1	Stamceltransplantatie en bijbehorende therapieën	4
1.2	Behandelingen na progressie	4
1.3	Behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT	5
2	Kostenontwikkeling MM geneesmiddelen tot nu toe	6
3	Inschatting kostenontwikkeling MM geneesmiddelen in de toekomst	7
3.1	Daratumumab bij patiënten die wel in aanmerking komen voor SCT	7
3.1.1	Aantal patiënten	7
3.1.2	Kosten per patiënt	8
3.1.3	Budgetimpact daratumumab voor patiënten die in aanmerking komen voor SCT	9
3.2	Daratumumab bij patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT	11
3.2.1	Aantal patiënten	11
3.2.2	Kosten per patiënt	12
3.2.3	Budgetimpact daratumumab in de eerste lijn	12
3.2.4	Budgetimpact daratumumab in de tweede of latere lijnen	12
3.2.5	Doelmatigheidsstudie FABULOUS	13
3.3	Carfilzomib, pomalidomide en isatuximab	14
3.3.1	Isatuximab	14
3.3.2	Pomalidomide en carfilzomib	14
4	Discussie	17
4.1	Conclusie	18
	Referenties	19
	Colofon	20



Inleiding

In het kader van de indicatiebrede beoordeling van multiple myeloom (MM) heeft het Zorginstituut een budgetimpactanalyse (BIA) opgesteld. Deze BIA betreft de geschatte uitgaven aan geneesmiddelen in 2025, 2026 en 2027 waarvoor ten minsten één combinatie of monotherapie voor de behandeling MM in de sluis is geplaatst. De schattingen betreffen totale kosten voor deze geneesmiddelen voor MM. Dat wil zeggen dat de uitgaven geschat worden voor al het gebruik van deze geneesmiddelen binnen MM, ongeacht de combinatie en of die combinatie in de sluis geplaatst is. Geneesmiddelen waarvoor ten minste één combinatie of monotherapie in de sluis is geplaatst betreffen:

- daratumumab,
- carfilzomib,
- isatuximab,
- pomalidomide.

1 Behandellandschap

Er zijn veel verschillende behandelingen voor MM beschikbaar. Na diagnose wordt er in eerste instantie gekeken of een patiënt in aanmerking komt voor een SCT. Patiënten die een SCT ondergaan zijn veelal jonge en fitte patiënten. Voor patiënten die geen SCT kunnen ondergaan, en patiënten die na een stamceltransplantatie ziekteprogressie vertonen, zijn ook behandelingen beschikbaar, die later in deze paragraaf worden beschreven.

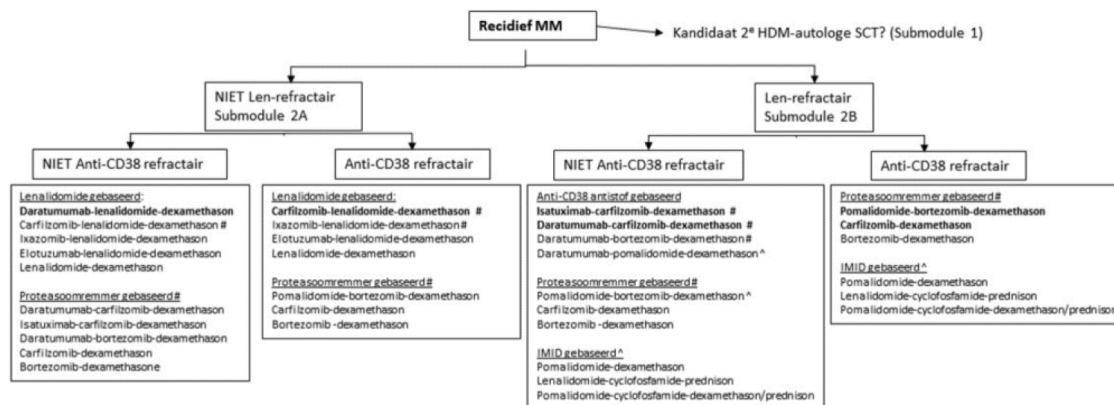
1.1 Stamceltransplantatie en bijbehorende therapieën

De behandeling rondom een SCT bestaat uit verschillende delen waarbij verschillende geneesmiddelen worden ingezet¹:

- Inductietherapie om de ziekte onder controle te krijgen. De inductietherapie bestaat doorgaans uit daratumumab in combinatie met 4 cycli bortezomib/thalidomide/dexamethason (Dara-VTD) of bortezomib/lenalidomide/dexamethason (Dara-VRD).
- Stamcelmobilisatie om ervoor te zorgen dat de stamcellen in het bloed terecht komen en de 'zieke plasmacellen' worden 'opgeruimd'. Hiertoe wordt cyclofosfamide (chemotherapie) en groeifactor G-CSF toegediend.
- Oogsten van de stamcellen.
- Conditioneringstherapie: dit is een intensieve chemokuur bestaande uit melfalan om de nog aanwezige kankercellen te vernietigen.
- SCT: toediening van de stamcellen.
- Consolidatietherapie bestaande uit 2 cycli Dara-VRD.
- Onderhoudstherapie bestaande uit lenalidomide tot aan ziekteprogressie.

1.2 Behandelingen na progressie

Wanneer een patiënt progressie vertoont na een SCT, zijn er verschillende tweedelijnsbehandelingen die kunnen worden ingezet (zie **figuur 1**).



Figuur 1: Behandelcombinaties voor tweedelijns therapie na SCT

Vetgedrukt de voorkeurstherapie, alternatieve keuzes eronder. Bron: Richtlijn multipel myeloom¹

Sinds 2017 wordt lenalidomide als onderhoudstherapie gegeven, wat inmiddels de standaardbehandeling is. Uit meerdere klinische studies is namelijk gebleken dat hiermee de tijd tot progressie verdubbeld wordt ten opzichte van geen lenalidomide onderhoudstherapie.²⁻⁵ Wanneer patiënten ziekteprogressie vertonen tijdens deze lenalidomide onderhoudsbehandeling, zijn zij doorgaans lenalidomide-refractair. Patiënten die lenalidomide-refractair zijn, krijgen in vervolgbehandelingen geen lenalidomide. Dit geldt waarschijnlijk voor ongeveer 90% van de patiënten die een SCT hebben gehad. De mogelijke vervolgbehandelingen die dan resteren zijn weergegeven in het rechterdeel van **figuur 1**.

In de figuur zijn de voorkeursbehandelingen vetgedrukt weergegeven (in het algemeen is DaraKd of IsaKd de voorkeur omdat de meeste patiënten niet daratumumab-refractair zijn omdat de inductie- en consolidatiebehandeling maar uit 6 cycli met daratumumab bestaat).

1.3 Behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT

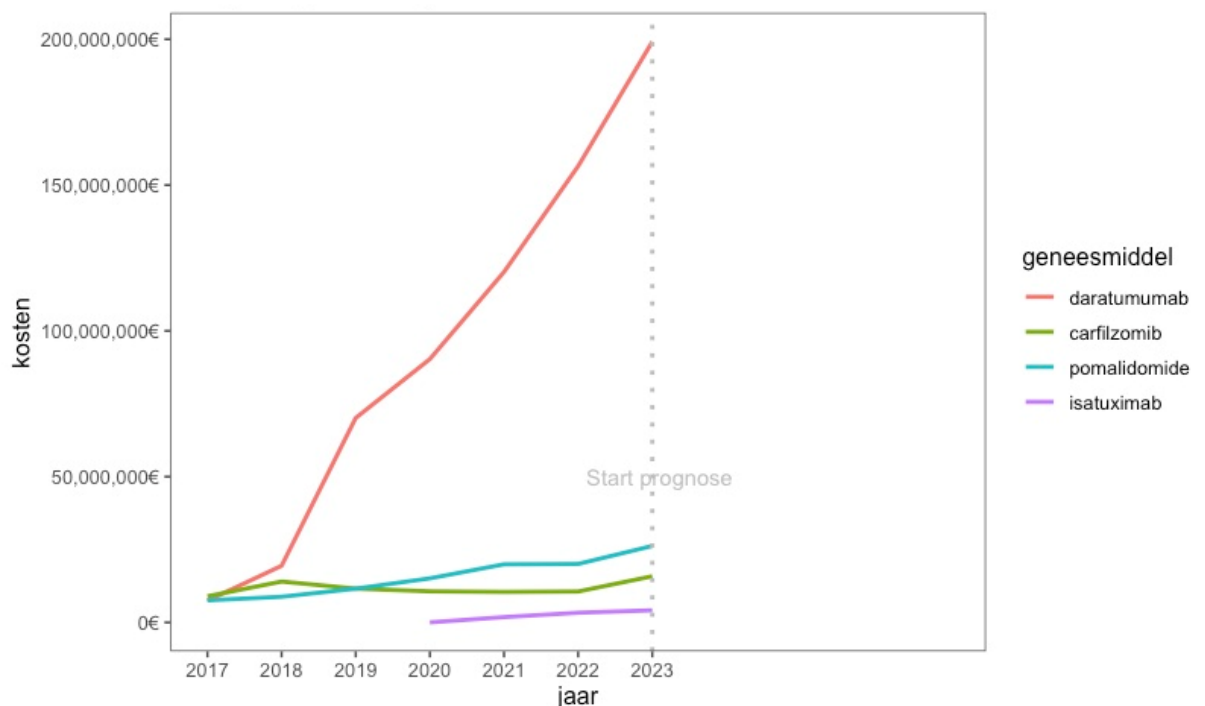
Niet iedereen kan een SCT ondergaan. De richtlijn geeft aan dat de initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT bij voorkeur DaraRD (daratumumab-lenalidomide-dexamethason) krijgen tot aan ziekteprogressie.¹

Na een recidief wordt in de richtlijn de voorkeur gegeven aan pomalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason (PomVD) of carfilzomib in combinatie met dexamethason (KD).¹

De keuze van de behandeling hangt af van ziekte- en patiënt-gerelateerde factoren en de kwaliteit en de duur van de respons op de voorafgaande behandeling. In het algemeen wordt, indien het bijwerkingenprofiel dit toelaat, gekozen voor een medicament van een andere 'klasse' (c.q. werkingsmechanisme). In de richtlijn is onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of niet refractair zijn voor lenalidomide en een verdere onderverdeling tussen wel of niet voorbehandeld met of refractair op daratumumab.¹

2 Kostenontwikkeling MM sluisgeneesmiddelen tot nu toe

Het aantal incidente patiënten met MM in Nederland is volgens IKNL gestegen van 1345 patiënten in 2017 naar 1407 patiënten in 2022.⁶ Op basis van declaratiegegevens zijn de totale kosten voor dure geneesmiddelen voor MM gestegen van 129 miljoen in 2017 naar 256 miljoen euro in 2023 (achterliggende data niet openbaar). Bijna alle kosten voor dure geneesmiddelen voor MM worden veroorzaakt door het gebruik van de geneesmiddelen die opgenomen zijn in deze BIA (95,9%): daratumumab (77,8%), gevolgd door pomalidomide (10,3%), carfilzomib (6,2%) en isatuximab (1,6%). In **figuur 2** is de kostenontwikkeling van deze vier sluisgeneesmiddelen voor MM tussen 2017-2023 weergegeven. Hierin is een stijging van de kosten van daratumumab te zien. Daarnaast stijgt het gebruik van carfilzomib en pomalidomide. Hierbij dient vermeld te worden dat deze declaratiegegevens gebaseerd zijn op lijstprijzen voor daratumumab, carfilzomib en isatuximab. Centraal onderhandelde prijskortingen zijn dus niet terug te zien in deze gegevens. Voor pomalidomide geldt dat onderhandeld wordt in het veld en de eventuele kortingen die hierbij bedongen worden wel kunnen zijn verwerkt in de declaratiegegevens. In de figuur is lenalidomide niet opgenomen omdat dit niet een MM sluismiddel is waarover nu geadviseerd wordt aan VWS. Opgemerkt wordt wel dat de uitgaven aan dit middel de afgelopen periode flink zijn gedaald na patentverloop.



Figuur 2. Gedeclareerde bedragen voor geneesmiddelen voor MM

3 Inschatting kostenontwikkeling MM sluisgeneesmiddelen in de toekomst

In deze paragraaf worden de toekomstige kosten voor de vier MM sluisgeneesmiddelen geraamd. In de berekeningen wordt gebruik gemaakt van lijstprijzen voor daratumumab, carfilzomib en isatuximab, en in het veld onderhandelde prijzen voor pomalidomide, voor zover deze opgenomen zijn in de declaratiedata. Er wordt in deze analyse geen rekening gehouden met mogelijke toekomstige indicatie-uitbreidingen.

3.1 Daratumumab bij patiënten die wel in aanmerking komen voor SCT

Daratumumab kan zowel voor als na een SCT ingezet worden. Sinds 2018 kunnen combinatiebehandelingen met daratumumab ingezet worden bij patiënten die tenminste één eerdere behandeling hebben gehad.⁷ Dit betekent dat patiënten die na SCT ziekteprogressie vertonen, daratumumab als eerstvolgende behandeling kunnen krijgen. Sinds 2022 is het ook mogelijk om daratumumab als onderdeel van de inductiebehandeling en consolidatiebehandeling voor te schrijven.⁸ Aangezien de inductie- en consolidatiebehandeling tezamen maar 6 cycli duren (waardoor de meeste patiënten doorgaans niet daratumumab-refractair worden), komen de meeste patiënten voor de eerstvolgende behandeling na een SCT in aanmerking voor daratumumab en isatuximab.

Het Zorginstituut neemt aan de uitgaven aan daratumumab binnen deze patiëntengroep de komende jaren niet verder zullen stijgen. Dit wordt in de volgende subparagrafen verder toegelicht. Daarnaast wordt in onderstaande subparagrafen inzicht gegeven in de aantallen patiënten en de kosten per behandeling per patiënt.

3.1.1 Aantal patiënten

Uit gegevens van IKNL blijkt dat er de afgelopen jaren 321-370 nieuw-gediagnosticeerde patiënten per jaar een SCT ondergingen (zie **tabel 1**). Op basis van deze gegevens is een jaarlijks krimpprocentage van -0,6% aangehouden voor toekomstige jaren (**tabel 1**).

Het is mogelijk dat patiënten een tweede SCT krijgen. Dit is echter niet opgenomen in de IKNL-data. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk hoe vaak een tweede SCT wordt toegepast. Wel kan gesteld worden dat het aantal inductie- en consolidatiebehandelingen in dit rapport hierdoor onderschat wordt. Dit heeft door de rekenwijze echter geen gevolgen voor de geschatte totale uitgaven aan daratumumab.

Uit niet-openbare declaratiegegevens blijkt dat in 2023 bij 93,7% van de patiënten die een inductiebehandeling kreeg, daratumumab daar onderdeel van was. Het Zorginstituut neemt aan dat dit percentage de komende jaren constant blijft.

Uit de gegevens van IKNL blijkt verder dat het percentage patiënten dat na een SCT in 2022 nog een vervolgbehandeling kreeg 93,4% was. Het Zorginstituut neemt aan dat ook dit percentage de komende jaren constant blijft. Welk percentage van deze vervolgbehandelingen uit daratumumab bestaat is niet bekend.

Tabel 1: Aantal incidente patiënten met een SCT, aantal patiënten met daratumumab bij de inductiebehandeling en het aantal patiënten met een vervolgbehandeling

Jaar	Aantal incidente patiënten met een SCT*	% inductiebehandeling met daratumumab†	% met een vervolgbehandeling na een SCT*
2017	360	0,4%	76,1%
2018	370	0,4%	84,3%
2019	359	1,2%	91,6%
2020	321	2,9%	86,0%
2021	345	2,5%	90,4%
2022	350	61,2%	93,4%
2023	348	93,7%	325 (93,4%)
2024	346	324 (93,7%)	323 (93,4%)
2025	344	322 (93,7%)	322 (93,4%)
2026	342	321 (93,7%)	320 (93,4%)
2027	340	319 (93,7%)	318 (93,4%)

Schuingedrukte aantallen zijn geschat

* Op basis van IKNL-data

† Op basis van declaratiedata

3.1.2 Kosten per patiënt

3.1.2.1 Inductiebehandeling

Patiënten krijgen inductietherapie voorafgaand aan een SCT. Inductietherapie bestaat doorgaans uit daratumumab in combinatie met 4 cycli bortezomib/thalidomide/dexamethason (Dara-VTD) of bortezomib/lenalidomide/dexamethason (Dara-VRD). De richtlijn geeft hierin een voorkeur aan voor Dara-VRD wegens lagere kosten en minder bijwerkingen.¹ In een klinische studie (de Perseus studie) waarin toevoeging van daratumumab aan VRD als inductiebehandeling is onderzocht, werd de behandeling gedurende 16 weken toegepast, waarna de stamcelmobilisatie werd gestart.⁹ Op basis van het behandelingschema (4 cycli) en relatieve doseringsintensiteit (RDI) van 100% uit de Perseus studie, en een lijstprijs van €4.373 per injectieflacon met 1800 mg,¹⁰ komen de kosten per patiënt per inductiebehandeling van alleen daratumumab uit op €52.472.

3.1.2.2 Consolidatiebehandeling

De consolidatietherapie bestaat uit 2 cycli Dara-VRD.¹ Uitgaande van de eerdergenoemde lijstprijs van daratumumab, komen de kosten van 2 cycli uit op €17.491 per patiënt bij de consolidatietherapie. Er wordt hierin ook uitgegaan van een RDI van 100%.

3.1.2.3 Tweede- en laterelijnsbehandeling

In de tweede lijn (en eventueel latere lijnen) wordt daratumumab voornamelijk ingezet in combinatie met carfilzomib en dexamethason (DaraKd) omdat patiënten doorgaans lenalidomide-refractair zijn (en DaraRd dus geen optie meer is). De kosten van daratumumab in deze behandelcombinatie per patiënt per jaar zijn €99.697 in het eerste jaar en €54.002 in vervolggaren (rekening houdend met de RDI uit de klinische registratiestudie). Deze kosten zijn aangeleverd door ESHPM en worden niet gebruikt in de berekeningen in deze budgetimpactanalyse.

De kosten van tweede- en laterelijnsbehandelingen worden namelijk berekend door de kosten van inductie- en consolidatiebehandelingen af te trekken van de totale uitgaven (zie **paragraaf 3.1.3.2**). Hiermee wordt voorkomen dat er aannames over het aantal patiënten en de behandelduur moeten worden gedaan.

3.1.3 Budgetimpact daratumumab voor patiënten die in aanmerking komen voor SCT

Uit een analyse van niet-openbare declaratiegegevens blijkt dat er in 2023 in totaal €75.324.068 is uitgegeven aan daratumumab bij patiënten die in dat jaar in aanmerking kwamen voor een SCT of in dat jaar een SCT gehad hebben (zie **tabel 2**). Deze kosten bevatten uitgaven aan daratumumab als onderdeel van de inductiebehandeling, consolidatietherapie en een laterelijnsbehandeling (voornamelijk tweede lijn). Deze uitgaven aan daratumumab zijn de afgelopen jaren gestegen: in 2021 waren de uitgaven aan daratumumab bij patiënten die in aanmerking komen voor SCT nog €36.795.736 versus €75.324.068 in 2023.

Tabel 2: Totale kosten daratumumab bij patiënten die in aanmerking komen voor een SCT

Jaar	Totale kosten van daratumumab
2017	€3.619.381
2018	€8.245.934
2019	€27.508.846
2020	€31.627.979
2021	€36.795.736
2022	€53.842.951
2023	€75.324.068

Bron: Vektis (t/m 2023)

3.1.3.1 Inductie- en consolidatiebehandeling

Daratumumab kan sinds 2022 ingezet worden als onderdeel van de inductiebehandeling en consolidatiebehandeling.⁸ Uit declaratiegegevens blijkt dat in 2023 93,7% van de patiënten daratumumab kreeg als onderdeel van de inductiebehandeling (zie **tabel 1**). Het Zorginstituut neemt aan dat dit percentage voor de consolidatiebehandeling vergelijkbaar zal zijn. Daarbij wordt ook aangenomen dat dit voor zowel de inductiebehandeling als de consolidatiebehandeling constant blijft de komende jaren (dus 93,7%). De huidige richtlijn spreekt hierin heel duidelijk een voorkeur voor daratumumab uit.¹ Het is echter mogelijk dat bij individuele gevallen daratumumab niet ingezet wordt om uiteenlopende redenen, waardoor dit percentage naar verwachting niet verder op zal lopen.

Uitgaande van de zeer lichte daling in de incidentie van patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan (zie **tabel 1**), zullen de uitgaven voor daratumumab bij de inductie- en consolidatiebehandeling uitkomen op respectievelijk €16,7 miljoen en €5,6 miljoen in 2027 (zie **tabel 3**). Hierbij wordt nogmaals vermeld dat dit een onderschatting is doordat sommige patiënten een tweede SCT kunnen ondergaan (en dus ook tweemaal de inductie- en consolidatiebehandeling). Daarnaast is het mogelijk dat patiënten wel een inductie- en consolidatiebehandeling zijn gestart maar uiteindelijk geen SCT hebben ondergaan. Ook dit zorgt ervoor dat de geschatte uitgaven aan daratumumab bij inductie- en consolidatiebehandelingen in werkelijkheid hoger zijn (door een onderschatting van het aantal patiënten). Daarentegen is het mogelijk dat patiënten die behandeling met daratumumab voorzetten tot aan progressie wanneer er wordt afgezien van een SCT, hetgeen de duur van de inductiebehandeling verlengt en daarmee de kosten verhogen.

Deze effecten werken echter niet door in de schatting van de totale uitgaven aan daratumumab voor patiënten die in aanmerking zijn gekomen voor een SCT omdat het Zorginstituut aanneemt dat de totale gedeclareerde uitgaven aan daratumumab van 2023 representatief zijn voor de komende jaren.

3.1.3.2 Tweede- en laterelijnsbehandeling

Voor de inzet van daratumumab in de tweede en latere lijnen (dus na een SCT), verwacht het Zorginstituut geen groei meer in de komende jaren. Deze behandeling kan al sinds 2018 voorgeschreven worden.⁷ Mogelijk komen er op dit moment nog enkele patiënten in aanmerking voor deze behandeling in een derde of latere lijn die in de tweede lijn een andere behandeling dan daratumumab zijn gestart. Bovendien is de grote groei in de uitgaven aan daratumumab tussen 2021 en 2023 hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan de inzet van daratumumab bij de inductie/consolidatiebehandeling (in 2021 kreeg 2,5% van de patiënten daratumumab bij de inductie/consolidatiebehandeling, wat in 2023 is opgelopen naar 93,7%, zie **tabel 1**). Om deze reden neemt het Zorginstituut in deze analyse aan dat de uitgaven aan daratumumab in de tweede en latere lijnen bij patiënten die een SCT hebben ondergaan nagenoeg gelijk blijven aan wat er in 2023 gedeclareerd is.

Om de uitgaven aan daratumumab in de tweede lijn te berekenen, worden de kosten van de inductie- en consolidatiebehandeling vermenigvuldigd met het geschatte aantal patiënten dat hier gebruik van maakte in 2023 (zie **tabel 1**) en vervolgens wordt dit van de uitgaven aan daratumumab (zie **tabel 2**) afgehaald:

$$€73.324.068 - (348 * 93,7\% * (€52.472 + €17.491)) = €52.507.222$$

Er werd in 2023 dus €52,5 miljoen aan daratumumab in de tweede lijn en latere lijnen uitgegeven. Naar verwachting zal dit bedrag de komende jaren met 0,6% per jaar dalen (zie **tabel 3**).

Tabel 3: Kosten daratumumab bij patiënten die in aanmerking komen voor een SCT

Kosten daratumumab					
Jaar	Aantal patiënten	Inductie-behandeling	Consolidatie-behandeling	Tweede lijn	Totale uitgaven
2023	326 (348*93,7%)	€17.112.634	€5.704.211	€52.507.222	€75.324.068
2024	324 (346*93,7%)	€17.016.490	€5.672.163	€52.212.219	€74.900.872
2025	322 (344*93,7%)	€16.920.886	€5.640.295	€51.918.873	€74.480.054
2026	321 (342*93,7%)	€16.825.818	€5.608.606	€51.627.176	€74.061.600
2027	319 (340*93,7%)	€16.731.285	€5.577.095	€51.337.117	€73.645.497

3.1.3.3 Totale kosten daratumumab bij patiënten die in aanmerking komen voor een SCT

De verwachte uitgaven aan daratumumab voor deze patiëntengroep zullen in 2027 ongeveer €73,6 miljoen bedragen (zie **tabel 3**).

3.2 Daratumumab bij patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT

3.2.1 Aantal patiënten

In 2018-2022 werden er jaarlijks 984-1056 patiënten gediagnosticeerd met MM die niet in aanmerking komen voor een SCT. Niet alle nieuw-gediagnosticeerde patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT starten echter een behandeling: ongeveer 65% van de patiënten ondergaat een behandeling. De incidentie van deze patiëntengroep is de afgelopen jaren (2017-2022) gemiddeld met 2,4% per jaar gestegen. In **tabel 4** is een schatting van de aantallen nieuw-gediagnosticeerde patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT, maar die wel een andere behandeling starten, voor de komende jaren weergegeven. Hierbij zijn de aantallen nieuw-gediagnosticeerde patiënten geëxtrapoleerd over de tijd met een constant groeipercentage van 2,4% per jaar.

Tabel 4. Geobserveerde en ingeschatte incidentie patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT maar wel een andere behandeling krijgt en gebruikers van daratumumab in lijn 1

Jaar	Incidentie MM patiënten die niet in aanmerking kwamen voor SCT met behandeling*	Incidente patiënten met daratumumab in lijn 1†			
		Dara totaal	DaraRd	DaraVMP	Dara-onbekende combinatie
2017	639	0 (0%)	0	0	0
2018	633	20 (3%)	1	16	3
2019	677	138 (20%)	14	123	1
2020	629	273 (43%)	9	264	0
2021	681	415 (61%)	18	392	5
2022	719	549 (76%)	282	261	6
2023	736	563 (76%)	469	81	13
2024	754	716 (95%)	716	0	0
2025	772	733 (95%)	733	0	0
2026	790	751 (95%)	751	0	0
2027	809	769 (95%)	769	0	0

Schuingedrukte grijze getallen zijn geschat.

* Bron: IKNL t/m 2022 daarna prognose o.b.v. groeipercentage

† Bron: Vektis. Declaraties voor DAR-LEN (DaraRD), BOR-DAR-MEL (DaraVMP), BOR-DAR (aanname: DaraVMP), DAR (onbekende combinatie)

Het aantal MM patiënten dat niet in aanmerking kwam voor SCT en de afgelopen jaren gestart is met daratumumab is afgeleid uit niet-openbare declaratiedata (zie **tabel 4**). In de tabel is duidelijk te zien is dat tussen 2018-2021 voor slechts enkele patiënten DaraRD als eerste behandeling voor MM werd gedeclareerd en dat dit vanaf 2022 sterk gestegen is. Dit is in de lijn der verwachting aangezien daratumumab sinds 2022 als eerstelijnsbehandeling beschikbaar is.⁸

3.2.2 Kosten per patiënt

De kosten per patiënt voor daratumumab in verschillende behandelcombinaties zijn aangeleverd door ESHPM (zie **tabel 5**) en zijn gebaseerd op doseringsschema's uit de richtlijn¹, de RDI uit de klinische trials en de lijstprijs van daratumumab. De kosten van daratumumab verschillen tussen de geneesmiddelcombinaties omdat daratumumab in verschillende doseringsschema's gegeven wordt, afhankelijk van waarmee het gecombineerd wordt. Voor meer informatie over de berekening van deze kosten verwijzen we naar het ESHPM rapport 'Effectiveness and cost-effectiveness of treatment sequences for newly diagnosed transplant-ineligible patients with multiple myeloma'.

Tabel 5. Kosten van daratumumab per behandelcombinatie per jaar

Kosten van daratumumab in behandelcombinatie:	Jaar 1	Jaar 2 en verder	Gemiddeld per jaar
DaraRD	€102,845	€55,708	€71.420
DaraVMP	€85,617	€50,592	€62.267

NB. De kosten voor patiënten met Dara met een onbekende combinatie zijn gebaseerd op het gewogen gemiddelde van het aantal patiënten dat DaraRD of DaraVMP in declaratiedata vermenigvuldigt met de bijbehorende kosten.

3.2.3 Budgetimpact daratumumab in de eerste lijn

Klinisch experts hebben aangegeven te verwachten dat 90-100% patiënten in de eerste lijn voortaan met DaraRD behandeld zal worden. Daarom wordt in deze budgetimpactanalyse aangenomen dat vanaf 2024 95% van de incidentie patiënten (zie prognose **tabel 4**) die niet in aanmerking komt voor SCT DaraRD in lijn 1 krijgt. Deze aantallen zijn vermenigvuldigd met de jaarlijkse kosten voor DaraRD (zie **tabel 5**). Voor deze patiënten is een *half-cycle correctie* toegepast om te corrigeren voor de verschillende startdata van een behandeling gedurende een kalenderjaar.

Gezien de lange behandelduur, moet in deze budgetimpactanalyse voor de komende jaren ook rekening worden gehouden met de kosten van DaraRD van patiënten die hun behandeling uit het verleden continueren. We gaan er hierbij van uit dat patiënten 8 jaar DaraRD gebruiken en 5 jaar op DaraVMP (gebaseerd op behandelduur van 7,92 en 5,25 jaar volgens het 'Scenario met *alternative effectiveness estimates*' uit het ESHPM rapport over het MM ziektemodel, in lijn met het advies van de ACP). De aantallen MM patiënten die niet in aanmerking kwamen voor SCT en de afgelopen jaren gestart zijn met daratumumab (zie **tabel 4**) zijn vermenigvuldigd met de jaarlijkse kosten voor DaraRD, DaraVMP of Dara met een onbekende combinatiebehandeling (zie **tabel 5**).

Vervolgens zijn de geschatte kosten voor de patiënten die de komende jaren starten met DaraRD en de patiënten die in de afgelopen jaren al een behandelcombinatie met daratumumab kregen bij elkaar opgeteld (zie **tabel 6**).

3.2.4 Budgetimpact daratumumab in de tweede of latere lijnen

Patiënten met een recidief na DaraRD in lijn 1 zijn refractair voor daratumumab (en isatuximab en lenalidomide) en zullen daarom in lijn 2 een andere behandeling voor MM krijgen.¹ Er zijn echter in het verleden patiënten geweest die geen daratumumab in lijn 1 kregen en die in komende jaren zullen starten aan hun tweede lijn met daarin daratumumab. Om een schatting te maken van de kosten van behandelingen met daratumumab in lijn 2 en verder zijn de ingeschatte kosten voor het gebruik van daratumumab in lijn 1 (zie vorige paragraaf) afgetrokken van de totale gedeclareerde kosten voor daratumumab voor patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT (zie **tabel 6**): het verschil tussen de totale kosten en de kosten voor lijn 1 wordt dan beschouwd als de kosten van daratumumab in latere lijnen. Hierin is te zien dat er sprake is van een daling aan gebruik van daratumumab in latere lijnen vanaf 2022. Het is onduidelijk wat deze daling veroorzaakt.

Daratumumab wordt vanaf 2019 steeds meer in de eerste lijn voorgeschreven, waardoor in de toekomst het aantal patiënten dat daratumumab in lijn 2 of verder zal krijgen zal dalen. Echter door de verwachte tijd op daratumumab in lijn 1 (gemiddeld tussen de 5-8 jaar) verwachten we niet dat de geobserveerde daling in kosten van 2022 naar 2023 veroorzaakt wordt doordat minder patiënten daratumumab als lijn 2+ voorgeschreven krijgen. Wel is het mogelijk dat de initiële stijging in kosten aan daratumumab werden veroorzaakt door een periode waarin daratumumab zowel in de tweede lijn als in de derde lijn werd voorgeschreven aan patiënten die nog niet waren voorbehandeld met daratumumab. Die periode kan maar van beperkte duur zijn, omdat na verloop van tijd het merendeel van patiënten die in aanmerking komen voor een derde lijn wél al in lijn 2 met daratumumab is behandeld. Vanwege de onzekerheid over de oorzaak van de dalende kosten voor latere lijnen wordt in deze budgetimpactanalyse aangenomen dat de uitgaven voor daratumumab in latere lijnen de komende jaren gelijk blijven aan de uitgaven in 2023.

Tabel 6. Schatting van verdeling totale kosten van daratumumab in lijn 1 en latere lijnen.

Jaar	Totale kosten van daratumumab Bron: Vektis (t/m 2023) en schatting (vanaf 2024)	Totale geschatte kosten daratumumab lijn 1	Totale geschatte kosten daratumumab lijn 2 en verder
2017	€3.834.346	-	€3.834.346
2018	€11.192.758	€866.304	€10.326.454
2019	€42.620.307	€7.404.283	€35.216.024
2020	€58.688.709	€22.338.076	€36.350.633
2021	€83.397.664	€44.687.249	€38.710.415
2022	€102.633.778	€76.354.133	€26.279.645
2023	€123.825.926	€111.829.581	€11.996.345
2024	€164.370.983	€152.374.638	€11.996.345
2025	€205.732.877	€193.736.532	€11.996.345
2026	€238.088.153	€226.091.808	11.996.345
2027	€264.540.686	€252.544.341	11.996.345

Schuingedrukte getallen zijn geschat.

3.2.5 Doelmatigheidsstudie FABULOUS

In Nederland is momenteel de 'FeASiBility of a treatment-free interval in newly diagnosed mUltiple myeLOma patients treated with DaratumUmab-Lenalidomide-DexamethaSone' (FABULOUS studie) gestart. In deze studie zullen 600 patiënten die responderen op DaraRD worden gerandomiseerd. In de interventiegroep wordt de behandeling na 12 maanden gestaakt totdat er sprake is van ziekteprogressie. In de controlegroep wordt de behandeling voortgezet volgens de 'summary of product characteristics' (SmPC). Het is onbekend wat de duur van het behandelvrije interval zal zijn en daardoor is het onzeker wat de consequenties voor het totale daratumumab gebruik zal zijn. Wel kan geschat worden wat de maximale cumulatieve besparing zou kunnen zijn. Als de 300 patiënten in de interventiegroep na 12 maanden geen daratumumab meer krijgen, scheelt dat over een periode van 7 behandeljaren per patiënt ongeveer $300 * €55.708$ (kosten jaar 2+ daratumumab) $* 6.92$ (tijd op daratumumab na jaar 1) = €115.649.808. Het deel van die kosten dat binnen de periode van de budgetimpactanalyse ligt is afhankelijk van de snelheid van inclusie.

Deze lijkt voornamelijk beperkt, omdat er in 2024 nog maar weinig patiënten geïncludeerd waren in de studie (29 per november 2024, gemiddeld 5 per maand dus totaal in 2024 naar verwachting 34 patiënten) (zie **tabel 7**). De verwachting is dat de inclusie in de toekomst sneller zal kunnen gaan verlopen omdat meerdere centra gaan includeren.

Tabel 7. Schatting mogelijke besparingen door de FABULOUS studie

Jaar	Geïncludeerde patiënten (schatting*)	Gerandomiseerd naar interventiegroep	Bespaarde uitgaven aan daratumumab**
2024	34	17	€947.036
2025	150	75	€5.125.136
2026	250	125	€12.088.636
2027	166	83	€16.712.400

* Schatting door Zorginstituut op basis van studieplan om binnen 3.5 jaar 600 patiënten te includeren.

**Op basis van vervolggkosten na jaar 1 van daratumumab van € 55.708,- op basis van het ESHPM ziektemodel en 6,92 jaar op daratumumab na jaar 1.

In de prognose van de budgetimpact is de bovenstaande besparing niet meegenomen, omdat niet zeker is wat de inclusiesnelheid zal zijn en wat de duur van de behandelvrije periode is.

3.3 Carfilzomib, pomalidomide en isatuximab

In deze paragraaf worden de verwachte uitgaven aan carfilzomib, pomalidomide en isatuximab in alle binnen MM gebruikte behandelcombinaties beschreven voor de totale MM populatie (d.w.z. we maken voor deze geneesmiddelen geen onderscheid in patiënten die wel of niet in aanmerking komen voor SCT). In secties waar gesproken wordt over lineaire regressie wordt gebruik gemaakt van *ordinary least squares* regressie met jaartal als onafhankelijke variabele en kosten als afhankelijke variabele.

3.3.1 Isatuximab

Isatuximab is net als daratumumab een anti-CD38 monoklonaal antilichaam. Momenteel wordt isatuximab vanaf de tweede lijn voorgeschreven, maar mogelijk kan isatuximab in de toekomst ook als eerstelijnsbehandeling worden gebruikt bij MM patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT (in combinatie met bortezomib, lenalidomide en dexamethason) en voor patiënten die wel in aanmerking komen voor SCT (in combinatie met lenalidomide, bortezomib en dexamethason als inductietherapie voorafgaand aan SCT). Hier wordt geen rekening mee gehouden in deze BIA.

Een nadeel van isatuximab ten opzichte van daratumumab is regelmatige intraveneuze toediening die capaciteit van de dagbehandeling vereist. Mogelijk komt er in de toekomst een subcutane variant van isatuximab. De mate waarin de subcutane variant van isatuximab daratumumab zal substitueren in de toekomst is onzeker en niet meegenomen in deze BIA. Als een patiënt een anti-CD38 monoklonale antistof heeft gekregen (daratumumab of isatuximab) en progressie heeft vertoond tijdens de behandeling of 60 dagen erna, is een patiënt refractair voor anti-CD38 monoklonale antilichamen. Er zal dan geen isatuximab meer worden voorgeschreven voor deze patiënten.

Het Zorginstituut verwacht dat de trendlijn van de kosten van isatuximab van 2017-2023 doorgetrokken kan worden voor toekomstige jaren (zie **figuur 3** en **tabel 8**).

3.3.2 Pomalidomide en carfilzomib

Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een SCT en daratumumab in de eerste lijn hebben gehad en voor patiënten die na een SCT daratumumab in de tweede lijn hebben gehad, is de meest gangbare vervolggbehandeling een behandelcombinatie met carfilzomib of pomalidomide.¹

3.3.2.1 Pomalidomide

Het patent van pomalidomide is verlopen en in 2024 zijn er meerdere concurrerende generieken toegelaten tot de markt. Gegeven deze concurrentie, en het feit dat het een 'small-molecule' betreft, nemen we op basis van van der Schans et al. (2021) aan dat er een prijsdaling van 41%¹¹ plaats zal vinden vanaf het jaar 2024 voor pomalidomide en dat de helft van de markt gedeeld zal worden met twee concurrenten die generieken van pomalidomide produceren. Om deze reden verwacht het Zorginstituut dat de groei die de afgelopen jaren is gezien in de uitgaven van het specialité pomalidomide (zie **figuur 2**) zal afzwakken. In **figuur 3** en **tabel 8** zijn de verwachte kosten van pomalidomide (specialité) voor de komende jaren weergegeven.

3.3.2.2 Carfilzomib

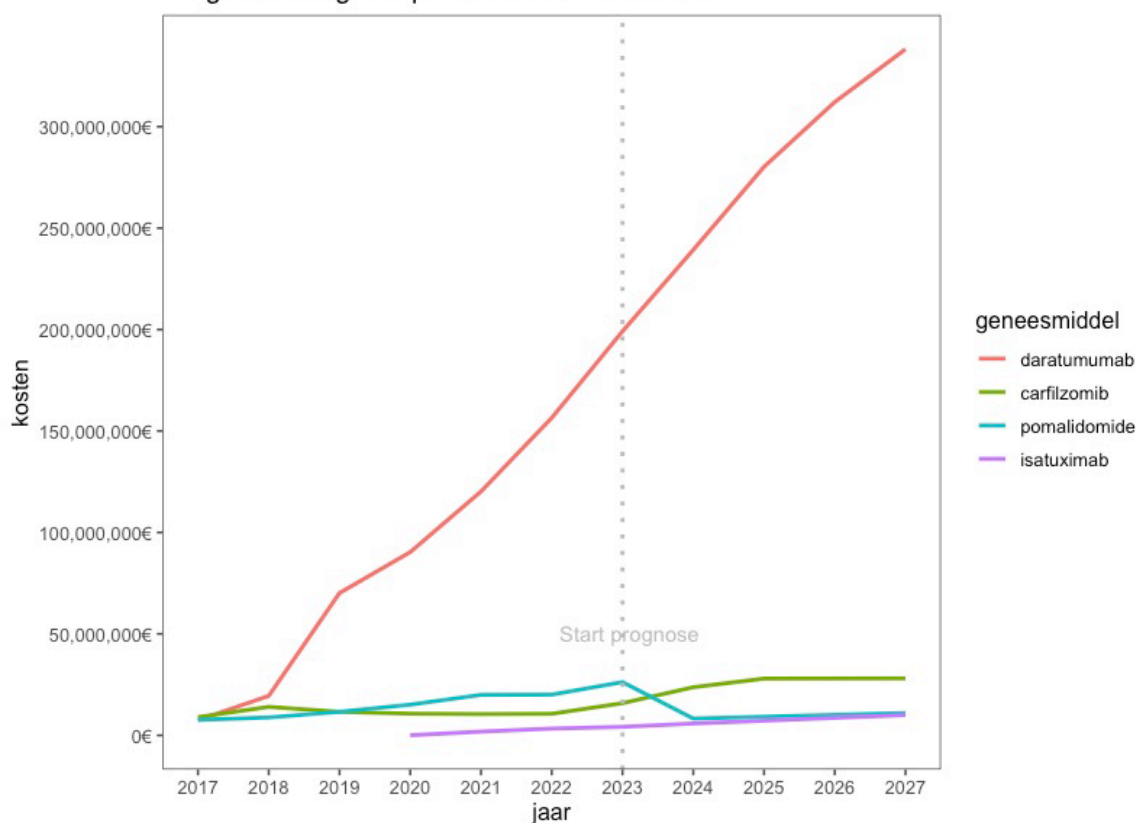
Klinisch experts geven aan dat er wegens het risicoprofiel geen voorkeur is voor carfilzomib bij ouderen. Gezien de gemiddelde leeftijd van patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT, zal deze groep in lijn 2 en verder dus voornamelijk een combinatie met pomalidomide krijgen. Bij patiënten die een SCT hebben gehad en daarna daratumumab in lijn 2, is vanaf het beschikbaar komen van carfilzomib met daratumumab na SCT (oktober 2022) een stijging in uitgaven van deze populatie te zien van 4,2 miljoen euro. Het ESHPM ziektemodel liet, naar boven afgerond, een tijd tot progressie zien op DaraKd in lijn 2 voor patiënten met RRMM van 3 jaar. Voor de prognose van carfilzomib rekent het Zorginstituut met een substitutie-effect en een accumulatie-effect. Het substitutie-effect betreft de kostenverschuiving van andere behandelingen naar DaraKd. Deze is geraamd op 4,2 miljoen euro en wordt voor incidente patiënten als constant beschouwd. Dat wil zeggen: de aanname is dat reeds vanaf 2023 alle incidente RRMM na SCT met DaraKd behandeld worden. Het accumulatie-effect treedt op omdat incidente patiënten gemiddeld 3 jaar lang behandeld worden. De uitgavenstijging heeft zodoende een plafond van ~3 jaar: daarna hebben evenveel patiënten progressie (uitstroom behandeling) als er incidentie RRMM patiënten (instroom behandeling) na SCT zijn. Dezelfde groeifactoren voor de incidentie van MM worden toegepast (-0,06% SCT, +2,4% non-SCT). **Tabel 8** geeft de prognose voor carfilzomib voor beide populaties.

Tabel 8. Prognose kosten carfilzomib

Jaar	SCT populatie	nonSCT populatie
2024	€ 18.940.370	€ 4.764.967
2025	€ 23.085.622	€ 4.879.326
2026	€ 23.022.859	€ 4.996.430
2027	€ 22.960.473	€ 5.116.344

De gecombineerde effecten zijn opgenomen in (zie **figuur 3** en **tabel 9**).

Prognose budget impact MM 2024 en verder



Figuur 3: Prognose kosten geneesmiddelen voor MM-patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT

Tabel 9. Prognose kosten geneesmiddelen voor MM patiënten (Bron: Vektis t/m 2023, daarna schattingen)

Jaar	daratumumab	carfilzomib	pomalidomide	isatuximab
2017	€7.453.727	€8.989.058	€7.585.409	-
2018	€19.438.692	€14.032.354	€8.815.023	-
2019	€70.129.153	€11.601.950	€11.598.885	-
2020	€90.316.688	€10.677.358	€15.125.873	€27.642
2021	€120.193.400	€10.473.746	€19.945.078	€1.841.509
2022	€156.476.729	€10.619.998	€20.064.843	€3.332.164
2023	€199.149.994	€15.848.590	€26.239.046	€4.176.513
2024	€239.271.855	€23.705.337	€8.267.624	€5.828.774
2025	€280.212.931	€27.964.948	€9.182.195	€7.222.501
2026	€312.149.753	€ 28.019.289	€10.096.766	€8.616.228
2027	€338.186.183	€ 28.076.818	€11.011.337	€10.009.954

Grijs en schuingedrukt zijn schattingen.

4 Discussie

Deze BIA betreft de geschatte uitgaven in 2025, 2026 en 2027 aan geneesmiddelen waarvoor ten minsten één combinatie of monotherapie voor de behandeling MM in de sluis is geplaatst. De schattingen betreffen totale kosten voor deze geneesmiddelen voor MM.

Op basis van deze BIA kan een stijging in de uitgaven aan daratumumab worden verwacht. Ook de uitgaven aan carfilzomib en isatuximab stijgen, maar deze uitgaven vormen slechts een fractie van die aan daratumumab. Er zijn een aantal onzekerheden en beperkingen waarmee rekening gehouden moet worden bij de interpretatie van deze BIA.

De schatting van de totale kosten van de specifieke MM geneesmiddelen is gebaseerd op de gedeclareerde uitgaven aan de MM sluisgeneesmiddelen van verzekerden tussen 2017 t/m 2022 met meer dan één subtraject met specialisme-diagnosecode 03130754 (multipel myeloom/primaire amyloïdose). Aangezien alle verzekerden en subtrajecten zijn meegenomen, zal deze selectie mogelijk iets breder zijn dan de daadwerkelijke MM groep en is er mogelijk een overschatting van de totale kosten.

In de schatting voor de kosten van het gebruik van daratumumab in de eerste lijn is gebruik gemaakt van aantallen verzekerden die niet in aanmerking kwamen voor SCT en waarvoor daratumumab gedeclareerd is. Hiervoor was het noodzakelijk om te bepalen welke verzekerden de diagnose MM hadden en welke verzekerden hiervan wel en niet in aanmerking kwamen voor SCT. Verzekerden zijn ingedeeld in de SCT groep als ooit (tot 2012 terug) een subtraject 03130754 afgeleid is naar een zorgproduct binnen zorgproductgroep 'stamceltransplantatie' en/of minimaal één keer een middel-indicatie combinatie is gedeclareerd met een van de volgende indicatiecodes: 3149, 3150, 3151, 2767, 2768. Alle overige verzekerden zijn ingedeeld in de niet-SCT groep. Eventuele verschillen tussen geleverde en gedeclareerde zorg leiden ertoe dat de exacte verdeling in deze groepen onzeker is. Echter is deze verdeling alleen gebruikt om het aantal patiënten dat daratumumab krijgt in lijn 1 en de behandeling waarmee het gecombineerd werd te bepalen.

Verzekerden zijn ingedeeld in de groep patiënten die niet in aanmerking kwamen voor SCT als volgens de declaratiedata geen SCT heeft plaatsgevonden (zoals hierboven beschreven). Het is echter mogelijk dat patiënten wel een inductiebehandeling voor een mogelijke SCT hebben gehad, maar daarna geen SCT hebben gekregen. Deze patiënten zijn dan ingedeeld in de groep patiënten die niet in aanmerking kwam voor SCT met de bijbehorende behandelingen en de kosten van de inductiebehandeling zijn niet meegenomen in onze prognose. Daarnaast is in deze BIA geen rekening gehouden met een mogelijke tweede SCT bij eenzelfde patiënt.

Het aantal patiënten dat niet in aanmerking komt voor een SCT en in de komende jaren een tweedelijnsbehandeling krijgt met daratumumab is niet bekend. Om deze reden is hier een schatting voor gemaakt door af te leiden hoeveel van de kosten van daratumumab in de eerste lijn gemaakt werden en vervolgens aan te nemen dat de overige kosten in latere lijnen gemaakt worden. Voor de kostenontwikkeling van daratumumab in lijn 2 binnen deze patiëntengroep is een versimpelde, maar plausibele, aanname gedaan dat deze uitgaven stabiel blijven, omdat de grote verwachte daling pas op zal treden als patiënten refractair raken voor daratumumab na lijn 1.

Voor de BIA is gebruik gemaakt van lijstprijzen, omdat de uitkomsten van de geheime prijsonderhandelingen voor deze geneesmiddelen niet bekend is. De in dit document beschreven getallen zijn dus een inschatting van de uitgavenontwikkeling zonder prijsafspraken.

4.1 Conclusie

Op basis van deze BIA wordt op korte termijn een stijging in de kosten van daratumumab verwacht voor patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT, omdat er gelijktijdig patiënten in de eerste en tweede lijn (of later) met daratumumab behandeld worden. Na de periode van de BIA wordt verwacht dat er een daling zal inzetten in de kosten van daratumumab, omdat patiënten (zonder SCT) na een eerstelijnsbehandeling met daratumumab niet nogmaals daratumumab zullen krijgen.

Voor de groep patiënten die in aanmerking komen voor een SCT, wordt geen grote stijging in de uitgaven aan daratumumab meer verwacht. Aangezien daratumumab al de huidige standaard is voor de inductie-, consolidatie- en tweedelijnsbehandeling, zal alleen een stijging in de uitgaven verwacht worden door de jaarlijkse groei van het aantal diagnoses.

De totale uitgaven voor daratumumab in 2027 zijn op basis van de lijstprijzen naar verwachting €338,2 miljoen.

Door het patentverloop van pomalidomide wordt de komende jaren een kostendaling voor dit geneesmiddel verwacht naar €11,0 miljoen in 2027. Voor de overige geneesmiddelen voor MM, carfilzomib en isatuximab, verwachten we in de komende drie jaar (2025 t/m 2027) voor de bestaande indicaties geen grote veranderingen in de totale kosten. De verwachte kosten voor carfilzomib en isatuximab zijn naar verwachting respectievelijk €28,1 miljoen en €10,0 miljoen in 2027. Opgemerkt wordt dat hierbij geen rekening is gehouden met een mogelijke uitbreiding van isatuximab als eerstelijns behandeling.

Referenties

1. HOVON Myeloom werkgroep. Behandelrichtlijn multipel myeloom 2024. 2024;
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. May 10 2012;366(19):1782-91. doi:10.1056/NEJMoa1114138
3. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. Sep 4 2014;371(10):895-905. doi:10.1056/NEJMoa1402888
4. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Jan 2019;20(1):57-73. doi:10.1016/S1470-2045(18)30687-9
5. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. May 10 2012;366(19):1770-81. doi:10.1056/NEJMoa1114083
6. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) I. Incidentie per jaar, Aantal - Multipel myeloom. Accessed 19-11-2024, nkr-cijfers.iknl.nl
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel daratumumab (Darzalex®) bij multipel myeloom (ziekte van Kahler). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/11/28/pakketadvies-daratumumab-darzalex-bij-multipel-myeloom>
8. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies 6 behandelcombinaties van geneesmiddelen bij multipel myeloom. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/02/11/pakketadvies-multipel-myeloom>
9. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. Jan 25 2024;390(4):301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054
10. Z-index. G-standaard november 2024. 2024.
11. van der Schans S, Vondeling GT, Cao Q, et al. The impact of patent expiry on drug prices: insights from the Dutch market. *J Mark Access Health Policy*. Dec 1 2020;9(1):1849984. doi:10.1080/20016689.2020.1849984

Colofon

Volgnummer 2024042354

Afdeling

Uitgebracht aan

2024034438

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de indicatiebrede beoordeling multipel myeloom voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie

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

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

De commissie heeft in haar vergadering van 13 september 2024 gesproken over de vraag tot welk advies de commissie komt ten aanzien van de besproken geneesmiddelen in ogenschouw nemende dat de huidige financiële arrangementen eind 2024 aflopen. Het gaat om de geneesmiddelen:

- **Daratumumab** in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DaraRD) bij nieuw gediagnostiseerde patiënten (ND)
- **Daratumumab** in combinatie met bortezomib, melphalan en prednison (DaraVMP) bij nieuw gediagnostiseerde patiënten (ND)
- **Daratumumab** in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DaraRD) bij recidief (relapse/refractory, RR)
- **Daratumumab** in combinatie bortezomib en dexamethason (DaraVD) bij recidief (relapse/refractory, RR)
- **Pomalidomide** in combinatie met bortezomib en dexamethason (PomaVD) bij recidief (relapse/refractory, RR)
- **Carfilzomib** in combinatie met daratumumab en dexamethason (DaraKD) bij recidief (relapse/refractory, RR)
- **Isatuximab** in combinatie met carfilzomib en dexamethason (IsaKD) bij recidief (relapse/refractory, RR)

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de gezamenlijke patiëntenorganisaties Hematon en Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), de beroepsgroep, de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) en de fabrikanten Johnson & Johnson en Amgen gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van de sprekers beschreven.

Hematon en NFK

De spreker licht toe dat door de inzet van nieuwe behandelingen veel is bereikt. Toch is multipel myeloom nog steeds een levensbedreigende en invaliderende ziekte. Voor de patiëntengroep die niet in aanmerking komt voor stamceltransplantatie is de gemiddelde levensverwachting 5-6 jaar. Patiënten met multipel myeloom ervaren veel fysieke en mentale klachten. Voor de eerstelijnsbehandeling van multipel myeloom is de combinatie daratumumab-revlimid-dexamethason (DaraRD) de absolute eerste keus vanwege de extreem lange progressievrije overlevingswinst.

De inspreker is zich er van bewust dat de behandeling van multipel myeloom een kostbare aangelegenheid is, omdat nu nog veel behandelingen in patent zijn. De inspreker roept de partijen op om tijdens de prijsonderhandeling alles op alles te zetten om de meest effectieve geneesmiddelcombinaties beschikbaar te houden.

Beroepsgroep van hematologen

De inspreker geeft aan dat het ziektemodel als doel heeft om de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelsequenties inzichtelijk te maken, niet om te suggereren welke volgorde van behandelingen het beste werkt. De beroepsgroep zet zich in voor studies die de kwaliteit en doelmatigheid van de behandeling voor de patiënt bevorderen. Zo loopt momenteel de doelmatigheidsstudie FABULOUS, waarbij er een behandelvrij interval is bij het gebruik van DaraRd in de eerste behandelrij. De behandelaren willen de kosteneffectiviteit betrekken in de richtlijnen. Als vaststaat dat het effect van verschillende behandelingen gelijk is, wordt gekozen voor de goedkopere behandeling. Maar dat is niet eenvoudig, onder meer doordat de onderhandelde prijzen niet openbaar zijn. De inspreker hoopt dat alle betrokkenen bij de prijsonderhandelingen het grote belang van de patiënt, maar ook het maatschappelijk belang niet uit het oog verloren wordt.

VIG

De inspreker waardeert dat er een model is gekomen, maar is van mening dat de wetenschappelijke onderbouwing niet robuust genoeg is. Hij onderschrijft de argumenten van de vorige insprekers. De VIG zou graag zien dat praktijkdata van verschillende partijen wordt gekoppeld (alle privacywetgeving in acht nemend) om meer inzicht te krijgen in wat er in de werkelijkheid gebeurt en dat die informatie leidend wordt bij de prijsonderhandelingen.

Johnson & Johnson

De inspreker spreekt ook zijn waardering uit aan de partijen die aan het ziektemodel hebben gewerkt. De discussie vandaag gaat niet over het model, maar de inspreker benoemt wel dat er volgens Johnson & Johnson methodologische tekortkomingen zijn. Als het ziektemodel leidend wordt bij pakket beslissingen, hoe kan dan worden gewaarborgd dat de waardevolle behandelingen beschikbaar blijven? De inspreker stelt voor om te zoeken naar een minder complex betaalmodel en geeft aan bereid te zijn om samen te werken aan structurele oplossingen.

Amgen

De inspreker wil graag één punt duidelijk naar voren brengen: het model is niet indicatiebreed, want het betreft enkel multipel myeloom-patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltherapie. De resultaten uit het ziektemodel kunnen niet gebruikt worden voor de populatie van multipel myeloom-patiënten die wel in aanmerking komen voor stamceltherapie. De inspreker ziet reguliere prijsonderhandelingen als oplossing voor hun product Kyprolis, dat voor beide groepen ingezet kan worden. Daarnaast onderschrijft de inspreker de inspraak van de VIG en geeft aan mee te willen werken aan dataverzameling.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie

- Multipel myeloom is een nog ongeneesbare aandoening met een hoge ziektelast van 0,72 (proportional shortfall). De meeste patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie zijn boven de 70 jaar oud. De gemiddelde levensverwachting van patiënten zonder stamceltransplantatie is 5-6 jaar.
- De nieuwe geneesmiddelen die in de afgelopen jaren op de markt zijn gekomen hebben de gemiddelde levensverwachting van patiënten met multipel myeloom verbeterd waardoor ook de ziektelast minder hoog is. Voor patiënten ouder dan 70 jaar is de vierjaarsoverleving in de periode van 2008 tot 2021 met 11% gestegen van 42,2% naar 53,4%. De verwachting is dat dit de komende jaren verder zal stijgen.
- Het Zorginstituut heeft in het advies uit 2021 geconcludeerd dat de effectiviteit van de toen in de sluis geplaatste behandelcombinaties voldoende was aangetoond. Zorginstituut heeft met het ziektemodel nu specifiek gekeken naar de kosteneffectiviteit van behandelcombinaties.
- Het ziektemodel laat zien dat behandelvolgorden die beginnen met daratumumab voor de patiënt de meeste gezonde levensjaren opleveren. Maar ze zijn duurder dan andere behandelvolgorden en bij de huidige vraagprijs niet kosteneffectief.

Ook laat het ziektemodel zien dat behandelopties in de tweede en derde behandellijn én die in de sluis zijn geplaatst ook tegen de huidige vraagprijs niet kosteneffectief zijn. Deze conclusies zijn robuust gebleken in de vele scenario's die zijn doorgerekend met het model.

- De geneesmiddelenkosten voor de behandeling van patiënten die geen stamceltransplantatie krijgen zijn sterk gestegen van €80,7 miljoen in 2017 naar €141,3 miljoen in 2022 (uitgegaan van de gedeclareerde kosten/uitgaven). Het ziektemodel laat zien dat de multipel myeloomzorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie, in zijn geheel niet kosteneffectief is.
- Er is bij geneesmiddelen voor de behandeling van multipel myeloom sprake van veel indicatie-uitbreidingen, dan wel van het opschuiven naar een eerdere plaats in het behandelalgoritme. Geneesmiddelen worden in veel verschillende combinaties en/of een andere lijn en/of een andere subindicatie of – populatie vergoed. Dit betekent dat de onderzoeks- en ontwikkelkosten reeds deels zijn terugverdiend.
- Multipel myeloom blijft een complex dynamisch ziektegebied waar in de toekomst naar verwachting nog verschillende nieuwe geneesmiddelen en indicatie-uitbreidingen voor de behandeling van multipel myeloom geregistreerd worden. Veranderingen in de plaatsbepaling zullen zich blijven voordoen.
- De Nederlandse hematologen werken momenteel aan een doelmatigheidsstudie (de FABULOUS studie) waarbij onderzoek wordt gedaan naar de mogelijkheid van een behandelvrij interval bij het gebruik van DaraRd in de eerste behandellijn. De resultaten worden eind 2030 verwacht.

Overwegingen van de commissie

De commissie dankt de sprekers voor hun bijdragen.

Naast bovenstaande punten zijn de volgende aspecten meegewogen.

- Het is een complex dossier en er wordt waardering uitgesproken voor het gedegen proces dat is gevolgd, inclusief de consultatie van alle veldpartijen met betrekking tot het conceptrapport, de WAR besprekingen en de uitgevoerde externe technische validatie. Hierdoor is er bij de WAR vertrouwen dat het model inhoudelijk van voldoende kwaliteit is. Dit model is dan ook het uitgangspunt van de discussie in de ACP.
- Het is de eerste keer dat bij een populatie van patiënten niet naar één behandeling afzonderlijk wordt gekeken, maar naar het totaal van behandelingen. De commissie ziet geen argumenten om af te wijken van de door het ESHPM (in opdracht van het Zorginstituut) berekende prijsreducties. Er is door de nieuwe geneesmiddelen veel gezondheidswinst behaald, dit wordt ervaren in de praktijk en wordt ook door het ziektemodel inzichtelijk gemaakt.
- Er zijn enkele bezwaren bij het ziektemodel door de sprekers genoemd, maar dat zijn algemene bezwaren. Dit komt niet door het model, maar waarschijnlijk door een gebrek aan wetenschappelijk bewijs. Het model maakt dit juist expliciet.
- De commissie is het erover eens dat er nog steeds onzekerheden zijn over de kosteneffectiviteit van de zorg van multipel myeloom, maar door de komst van het ziektemodel is deze onzekerheid kleiner dan drie jaar geleden.
- Het voorliggende ziektemodel kan geüpdatet worden. Zo komen er in de toekomst nog nieuwe geneesmiddelen en nieuwe varianten (bijvoorbeeld met subcutane toediening) op de markt. Patenten van geneesmiddelen zijn of gaan verlopen. Toekomstig patentverloop is nog niet meegenomen in het model, maar wel van geneesmiddelen waarbij dit al gebeurd is.
- Een aantal sprekers heeft benadrukt te willen wachten tot er meer bewijs is uit de praktijk, maar indien de huidige prijsreductie lager ligt dan uit het ziektemodel naar voren komt, betalen we als maatschappij een te hoge prijs. Dat is onverantwoord. Het huidige model bevat bewijs uit de praktijk en daar komt bij dat het behandelingslandschap snel verandert.
- Omdat het een dynamisch behandelingslandschap is, kan er voor worden gekozen om nieuwe financiële arrangementen aan te gaan met een kort cyclisch beloop.
- Er wordt door de commissie benadrukt dat de behandelrichtlijnen en dus de volgorde van de behandelingen niet ter discussie staan – dit is aan de beroepsgroep.
- Ook spreekt de commissie haar waardering uit voor de gestarte FABULOUS studie. Dergelijk onderzoek is belangrijk om het gepast gebruik te kunnen verbeteren.

- De commissie geeft aan vanuit een maatschappelijk perspectief te kijken. Effectieve zorg voor mensen met multipel myeloom moet gefinancierd worden maar ook de zorg voor mensen met andere aandoeningen.

Advies

Alles afwegende komt de commissie tot het advies om de uitkomsten van het ziektekostenmodel te volgen met betrekking tot de kortingspercentages van het alternatieve scenario voor de sluisgeneesmiddelen waarvoor de arrangementen nu aflopen. De commissie beveelt het alternatieve scenario aan omdat deze tot stand is gekomen naar aanleiding van de inbreng van de betrokken veldpartijen. De commissie adviseert een kort verloop van de financiële arrangementen vanwege het dynamische veld. De commissie brengt geen adviezen uit over de behandelvolgorde, dat is aan de beroepsgroep maar vindt het belangrijk dat daratumumab beschikbaar blijft. Daarnaast vindt de commissie het van belang dat de gepast gebruik initiatieven van de beroepsgroep worden ondersteund.