

AANVRAAGFORMULIER NIEUWE GENEESMIDDELEN

Darzalex® (daratumumab) combinatietherapie 1PL (DPd)

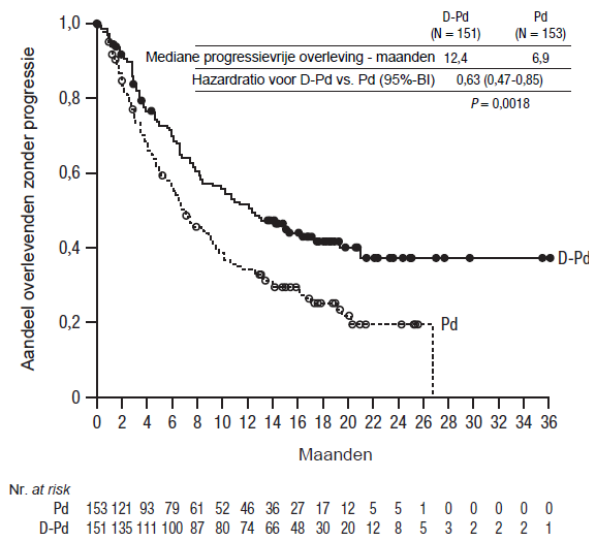
Datum:	
Naam aanvrager (s):	
Specialisme:	
Naam en handtekening medisch manager:	
Genees-middel en sterkte:	Darzalex SC 1.800 mg (15 ml) 1 injectieflacon á 120 mg/ml
Registratiehouder:	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België
Therapeutische indicaties:	<p>Darzalex subcutane formulering (SC) is geïndiceerd in combinatie met pomalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.</p> <p><u>Buiten de scope van dit document:</u></p> <p><i>Darzalex SC is geïndiceerd in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad.</i></p> <p><i>Darzalex SC is geïndiceerd in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie.</i></p> <p><i>Darzalex SC is geïndiceerd in combinatie met lenalidomide en dexamethason of met bortezomib, melfalan en prednison voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie.</i></p> <p><i>Darzalex SC is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie voorgaande behandeling een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel omvatte en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.</i></p> <p><i>AL-amyloidose</i> <i>Darzalex SC is geïndiceerd in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische lichte-keten (AL)-amyloidose.</i></p>
Is het middel geregi-streerd voor de indicatie?	Darzalex SC is geregistreerd voor de bovengenoemde indicaties.

Declaratie-codes	<p>De declaratiecode (ZI-nummer daratumumab SC 1800mg) 16906748</p> <p>Darzalex SC kan gedeclareerd worden op bovenstaande ZI-nummer in combinatie met de volgende indicatiecodes:</p> <table border="0"> <tr> <td>Combinatietherapie DRd in eerste lijn²</td><td>2751</td></tr> <tr> <td>Combinatietherapie DVMP³</td><td>1635</td></tr> <tr> <td>Combinatietherapie DVTd⁴</td><td>2767</td></tr> <tr> <td>Combinatietherapie DRd & DVd vanaf tweede lijn^{5,6}</td><td>1472</td></tr> <tr> <td>Combinatietherapie DPd⁷</td><td>2914</td></tr> <tr> <td>Monotherapie⁸⁻¹⁰</td><td>1357</td></tr> </table>	Combinatietherapie DRd in eerste lijn ²	2751	Combinatietherapie DVMP ³	1635	Combinatietherapie DVTd ⁴	2767	Combinatietherapie DRd & DVd vanaf tweede lijn ^{5,6}	1472	Combinatietherapie DPd ⁷	2914	Monotherapie ⁸⁻¹⁰	1357
Combinatietherapie DRd in eerste lijn ²	2751												
Combinatietherapie DVMP ³	1635												
Combinatietherapie DVTd ⁴	2767												
Combinatietherapie DRd & DVd vanaf tweede lijn ^{5,6}	1472												
Combinatietherapie DPd ⁷	2914												
Monotherapie ⁸⁻¹⁰	1357												
<p>Kwantifi-ceer de verbetering ten opzichte van standaardtherapie t.a.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Morbidi-teit -mortaliteit -veiligheid 	<p>Klinische werkzaamheid toediening (achtergrond info):</p> <p><i>Combinatiebehandeling met pomalidomide en dexamethason (Pd):</i> Studie MMY3013 was een open-label, gerandomiseerde fase III-studie met actieve controle waarin Darzalex SC (1.800 mg) in combinatie met pomalidomide en een lage dosis dexamethason (D-Pd) werd vergeleken met behandeling met pomalidomide en een lage dosis dexamethason (Pd) bij patiënten met multipel myeloom die minstens één eerdere behandelingslijn met lenalidomide en een proteasoomremmer (PI) hadden gehad. Pomalidomide (4 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met een lage dosis oraal of intraveneus dexamethason in een dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar). Op de dagen dat Darzalex SC werd toegediend, werd 20 mg van de dosis dexamethason gegeven als pre-medicatie en de rest werd op de dag na toediening gegeven. Voor patiënten op een verlaagde dosis dexamethason werd de volledige dosis van 20 mg gegeven als pre-medicatie voor de Darzalex SC. Dosisaanpassingen voor pomalidomide en dexamethason werden toegepast volgens de voorschrijfinformatie van de fabrikant. De behandeling werd in beide armen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p>In totaal werden er 304 patiënten gerandomiseerd: 151 naar de D-Pd-arm en 153 naar de Pd-arm. Patiënten met gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie tijdens of na de laatste behandeling werden in de studie opgenomen. Patiënten die tijdens eerdere behandeling rash hadden van graad 3 of hoger, werden uitgesloten, conform de Samenvatting van de Productkenmerken van pomalidomide. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op <i>baseline</i> waren voor de twee behandelgroepen gelijk. De mediane leeftijd van de patiënten was 67 jaar (spreiding 35 tot 90 jaar), 18% was ≥ 75 jaar, 53% was man en 89% was Kaukasisch. Het mediane aantal eerdere behandelingslijnen bij patiënten was 2. Alle patiënten hadden een eerdere behandeling gehad met een proteasoomremmer (PI) en lenalidomide, en 56% van de patiënten had eerder een stamceltransplantatie ondergaan (ASCT). Zesennegentig procent (96%) van de patiënten kreeg een eerdere behandeling met bortezomib. De meerderheid van de patiënten was refractair voor lenalidomide (80%), een PI (48%), of voor zowel een immunomodulator als een PI (42%). Elf procent van de patiënten had 1 eerdere behandelingslijn gehad; al deze patiënten waren refractair voor lenalidomide en 32,4% was refractair voor zowel lenalidomide als voor een PI. De werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de progressievrije</p>												

overleving (*progression free survival*, PFS) op basis van de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG).

Met een mediane follow-up van 16,9 maanden liet de primaire analyse van de PFS in studie MMY3013 een statistisch significante verbetering in de D-Pd-arm ten opzichte van de Pd-arm zien; de mediane PFS was 12,4 maanden in de D-Pd-arm en 6,9 maanden in de Pd-arm (HR [95%-BI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-waarde = 0,0018). Dit betekent voor patiënten die zijn behandeld met D-Pd een afname van 37% in het risico op ziekteprogressie of overlijden ten opzichte van Pd.

Figuur 1 Kaplan-Meier-curve van de PFS in studie MMY3013



Er werd een aanvullende, geplande *follow-up*-analyse van OS na een mediane *follow-up* van 39,6 maanden uitgevoerd. Bij een OS van 57%, was de mediane OS 34,4 maanden in de D-Pd-arm en 23,7 maanden in de Pd-arm (HR [95%-BI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3013 zijn weergegeven in tabel 1 hieronder.

Tabel 1: Resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3013^a

	DPd (n=151)	Pd (n=153)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
p-waarde ^b	<0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Complete respons (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Partiële respons (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
MRD-negativiteit^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95%-BI (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
p-waarde ^d	0,0102	

DPd=daratumumab-pomalidomide-dexamethason; Pd=pomalidomide-dexamethason; MRD=*minimal residual disease*; BI=betrouwbaarheidsinterval

^aGebaseerd op *intent-to-treat*-populatie

^bp-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chi-kwadraattoets gecorrigeerd voor stratificatiefactoren

^cMRD-negativiteit is gebaseerd op de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10⁻⁵

^dp-waarde van de Fisher-exacttest.

	<p>Bij de responders was de mediane tijd tot respons 1 maand (spreiding: 0,9 tot 9,1 maanden) in de DPd-groep en 1,9 maanden (spreiding: 0,9 tot 17,3 maanden) in de Pd-groep. De mediane responsduur werd niet bereikt in de DPd-groep (spreiding: 1 tot 34,9+ maanden) en was 15,9 maanden (spreiding: 1+ tot 24,8 maanden) in de Pd-groep.</p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></p> <p>De vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de graad ($\geq 20\%$ van de patiënten), met daratumumab (hetzij de intraveneuze, hetzij de subcutane formulering) bij toediening als monotherapie of in combinatiebehandeling waren IRR's, vermoeidheid, nausea, diarree, constipatie, pyrexie, dyspneu, hoesten, neutropenie, trombocytopenie, anemie, oedeem perifeer, perifere sensorische neuropathie en bovenste-luchtweginfectie. Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, bronchitis, bovenste-luchtweginfectie, sepsis, longoedeem, griep, pyrexie, dehydratie, diarree, atriale fibrillatie en syncope.</p> <p>Het bijwerkingenprofiel van Darzalex SC was vergelijkbaar met dat van de intraveneuze formulering, met uitzondering van een lager percentage IRR's. In de fase III-studie MMY3012 was neutropenie de enige bijwerking die bij Darzalex SC werd gemeld in een $\geq 5\%$ hogere frequentie dan bij intraveneus daratumumab (graad 3 of 4: 13% bij subcutane toediening vs. 8% bij intraveneuze toediening).</p> <p><u>Samenvattende tabel met bijwerkingen</u></p> <p>Tabel 2 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die Darzalex SC of de intraveneuze formulering van daratumumab kregen toegediend.</p> <p>De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan Darzalex SC (1.800 mg) bij 639 patiënten met multipel myeloom (MM). De gegevens omvatten 260 patiënten uit een fase III-studie met actieve controle (studie MMY3012) die Darzalex SC kregen als monotherapie en 149 patiënten uit een fase III-studie met actieve controle (MMY3013) die Darzalex SC kregen in combinatie met pomalidomide en dexamethason (D-Pd). De data geven ook drie klinische open-label-studies weer waarin patiënten Darzalex SC ofwel als monotherapie kregen (N=31, MMY1004 en MMY1008) en MMY2040 waarin patiënten Darzalex SC kregen in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP, n=67), met lenalidomide en dexamethason (D-Rd, n=65) of met bortezomib, lenalidomide en dexamethason (D-VRd, n=67). Bovendien zijn de gegevens een weergave van de blootstelling bij 193 patiënten met nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose uit een fase III-studie met actieve controle (AMY3001) bij patiënten die Darzalex SC kregen in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (D-VCd).</p> <p>De gegevens over de veiligheid reflecteren tevens blootstelling aan intraveneus daratumumab (16 mg/kg) bij 2.324 patiënten met multipel myeloom, waaronder 1.910 patiënten die intraveneus daratumumab kregen in combinatie met achtergrondbehandelingen en 414 patiënten die intraveneus daratumumab ontvingen als monotherapie. Postmarketingbijwerkingen zijn ook inbegrepen.</p>
--	---

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom en AL-amyloïdose behandeld met intraveneus daratumumab of subcutaan daratumumab

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak	37	2
	Pneumonie ^a		17	10
	Bronchitis ^a		14	1
	Urineweginfectie	Vaak	6	1
	Griep		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	COVID-19 ^g		7	4
	Cytomegalovirusinfectie ^a	Soms	< 1	< 1 [#]
	Hepatitis B-virus reactivatie ^a		< 1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^a	Zeer vaak	39	33
	Trombocytopenie ^a		29	17
	Anemie ^a		27	12
	Lymfopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		11	6
Immuunsysteemaandoeningen	Hypogammaglobulinemie ^a	Vaak	2	< 1 [#]
	Anafylactische reactie ^b	Zelden	-	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	10	1
	Hyperglykemie	Vaak	6	3
	Hypocalciëmie		5	1
	Dehydratie		2	1 [#]
Psychische stoornissen	Insomnia	Zeer vaak	15	1 [#]
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie	Zeer vaak	26	3
	Hoofdpijn		10	< 1 [#]
	Duizeligheid	Vaak	9	< 1 [#]
	Paresthesie		9	< 1
	Syncope		3	2 [#]
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie	Vaak	3	1
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^a	Vaak	9	4
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten ^a	Zeer vaak	21	< 1 [#]
	Dyspneu ^a		18	2
	Longoedeem ^a	Vaak	1	< 1
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak	29	4
	Constipatie		28	1
	Nausea		22	1 [#]
	Braken		14	1 [#]
	Pancreatitis ^a	Vaak	1	< 1
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash	Zeer vaak	10	< 1 [#]
	Pruritus	Vaak	6	< 1 [#]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Zeer vaak	16	2
	Spierspasmen		11	< 1 [#]
	Artralgie		10	< 1 [#]
	Skeletspierstelsel borstpijn	Vaak	6	< 1 [#]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	23	3
	Oedeem perifeer ^a		22	1
	Pyrexie		22	1
	Asthenie		18	2
	Koude rillingen	Vaak	8	< 1 [#]
	Injectieplaatsreacties ^{d,e}		8	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reacties ^c			
	Daratumumab intraveneus ^f	Zeer vaak	39	5
	Daratumumab subcutaan ^e	Vaak	9	1 [#]

[#] Geen graad 4.

^a Verzamelterm.

^b Gebaseerd op postmarketingbijwerkingen.

^c Onder infusiegerelateerde reacties vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de infusie/injectie van daratumumab.

^d Onder injectieplaatsreacties vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de injectie van daratumumab.

^e Frequentie alleen gebaseerd op studies met subcutaan daratumumab (N=832).

^f Frequentie alleen gebaseerd op studies met intraveneus daratumumab (N=2.324).

N.B.: Gebaseerd op 3 156 patiënten met multipel myeloom en AL-amyloïdose, behandeld met daratumumab intraveneus of daratumumab subcutaan.

^g De incidentie is gebaseerd op een subset van patiënten uit studies MMY3003, MMY3006, MMY3008 en MMY3013 die op of na 1 februari 2020 (het begin van de COVID-19 pandemie) ten minste 1 dosis studiemedicatie kregen.

	<p><u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u></p> <p><i>Infusiegerelateerde reacties (IRR's)</i> In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=832) met Darzalex SC bedroeg de incidentie van de IRR's van alle graden 8,2% bij de eerste injectie met Darzalex SC (1 800 mg, week 1), 0,4% bij de injectie in week 2, en 1,1% bij de volgende injecties. Graad 3-IRR's werden gezien bij 0,8% van de patiënten. Er waren geen patiënten met graad 4-IRR's.</p> <p>Symptomen en klachten van IRR's zijn onder andere respiratoire symptomen, zoals neusverstopping, hoesten, irritatie van de keel, allergische rinitis, piepende ademhaling en ook pyrexie, pijn op de borst, pruritus, koude rillingen, braken, nausea, wazig zien en hypotensie. Er traden ook ernstige reacties op, waaronder bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie, tachycardie en bijwerkingen met betrekking tot het oog (waaronder choroid vochtophoping, acute myopie en acuut gesloten-hoekglaucoom) (zie SmPC voor meer details¹).</p> <p><i>Injectieplaatsreacties (ISR's)</i> In klinische studies (N=832) met Darzalex SC bedroeg de incidentie van de injectieplaatsreacties van alle graden 7,7%. Er waren geen ISR's van graad 3 of 4. De meest voorkomende ISR op de injectieplaats (>1%) was erytheem.</p> <p><i>Infecties</i> Bij patiënten met multipel myeloom die daratumumab als monotherapie ontvingen, was de totale incidentie van infecties vergelijkbaar bij de groepen met Darzalex SC (52,9%) en intraveneuze formulering (50,0%). Graad 3- of graad 4-infecties kwamen eveneens in vergelijkbare frequenties voor bij Darzalex SC (11,7%) en intraveneus daratumumab (14,3%). De meeste infecties waren behandelbaar en infecties leidden zelden tot stopzetten van de behandeling. Over alle studies samen was pneumonie de meest gemelde graad 3- of graad 4-infectie. In studies met een actieve controle kwam stoppen met de behandeling vanwege infecties voor bij 1-4% van de patiënten. Fatale infecties waren voornamelijk het gevolg van pneumonie en sepsis.</p> <p>Bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met een intraveneuze daratumumab combinatietherapie werd het volgende gemeld: Graad 3- of 4-infecties: Studies met gerecidiveerde/refractaire patiënten: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28% Studies met nieuw gediagnosticeerde patiënten: DVMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%, VTd: 20%. Graad 5 (fatale)-infecties: Studies met gerecidiveerde/refractaire patiënten: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2% Studies met nieuw gediagnosticeerde patiënten: DVMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.</p>
--	---

	<p>Bij patiënten met multipel myeloom die Darzalex SC combinatietherapie kregen, werd het volgende gemeld: Graad 3- of graad 4-infecties: DPd: 28%, Pd: 23% Graad 5 (fatale) -infecties: DPd: 5%, Pd: 3% Verklaring: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomide-dexamethason; Pd=pomalidomide-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethason.</p> <p>Bij patiënten met AL-amyloïdose die Darzalex SC combinatietherapie kregen, werd het volgende gemeld: Graad 3- of graad 4-infecties: DVCd: 17%, VCd:10% Graad 5-infecties: DVCd: 1%, VCd: 1% Verklaring: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason</p> <p><i>Hemolyse</i> Er is een theoretisch risico op hemolyse. In klinische studies en post-marketing veiligheidsdata zal continue monitoring op dit veiligheidssignaal plaatsvinden.</p>								
Dosering:	<p>De aanbevolen dosis van Darzalex SC is 1 800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelingschema in tabel 3.</p> <p>Tabel 3: Behandelingschema voor Darzalex in combinatie met lenalidomide en dexamethason (Rd), pomalidomide en dexamethason (Pd) (behandelingschema met cycli van 4 weken) en voor monotherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weken</th><th>Schema</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 1 tot 8</td><td>elke week (in totaal 8 doses)</td></tr> <tr> <td>Week 9 tot 24^a</td><td>om de twee weken (in totaal 8 doses)</td></tr> <tr> <td>Week 25 en verder tot ziekteprogressie^b</td><td>om de vier weken</td></tr> </tbody> </table> <p>^aDe eerste dosis van het 2-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 9 ^bDe eerste dosis van het 4-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 25</p> <p>Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten >75 jaar).</p>	Weken	Schema	Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)	Week 9 tot 24 ^a	om de twee weken (in totaal 8 doses)	Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken
Weken	Schema								
Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)								
Week 9 tot 24 ^a	om de twee weken (in totaal 8 doses)								
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken								
Kosten:	<p>Per 1 september 2020 is Darzalex SC vergoed uit de basisverzekering en daarmee is deze vergoeding identiek aan de vergoeding voor Darzalex IV. De bestaande afspraken tussen Janssen en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) waardoor Darzalex in het basispakket van de zorgverzekering is opgenomen, blijven van toepassing. Daarnaast blijft de afspraak tussen alle zorgverzekeraars, HOVON, de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en Janssen van kracht dat Darzalex zonder financiële belemmering kan worden ingezet indien artsen conform de richtlijn behandelen en dat gegevens verzameld zullen worden om de behandeling in de praktijk te kunnen monitoren.</p> <p>De huidige Apotheekinkoopprijs (AIP juli 2023) van Darzalex bedraagt €4.766,20 per injectieflacon van 15 ml met 1800 mg Darzalex. Per subcutane administratie wordt een flacon Darzalex (1800 mg Darzalex) gebruikt. Over de prijs van Darzalex is op advies van het Zorginstituut onderhandeld tussen Janssen en het ministerie van VWS. Over de confidentiële korting die Janssen met VWS is overeengekomen, kan geen informatie worden gegeven.</p>								

	De behandeling dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen: - Injecties in het eerste jaar = 8xQW + 8xQ2W + 7xQ4W = 23 injecties - Injecties in 2e en latere jaren = 13xQ4W = 13 injecties
Geschat aantal patiënten per jaar:	
Motivering waarom dit middel toegelaten zou moeten worden:	Darzalex SC heeft een vergelijkbare effectiviteit (non-inferior) als Darzalex IV laten zien en een gunstig veiligheidsprofiel. Het aantal infusie-gerelateerde reacties is significant minder bij een subcutane toediening van Darzalex. Bovendien is de duur van de subcutane toediening significant korter waardoor de patiënt minder lang in het ziekenhuis hoeft te zijn en de capaciteit van de dagbehandeling anders kan worden benut.

Referenties:

¹ SmPC Darzalex (daratumumab)

² Facon T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019 May 30;380(22):2104-2115.

³ Mateos et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378:518-28.

⁴ Moreau P, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.

⁵ Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375:1319-31.

⁶ Palumbo A, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375:754-66.

⁷ Dimopoulos MA, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):801-812.

⁸ Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551-60.

⁹ Lokhorst HM, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. New Engl J Med. 2015 373(13):1207-19.

¹⁰ Usmani S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 7;128(1):37-44.

¹¹ SmPC Pomalidomide

Uitgebreide productinformatie is beschikbaar via www.janssen.com/nederland.

Verkorte productinformatie Darzalex (daratumumab) voor gebruik in Nederland

Samenstelling Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1κ-antilichaam tegen CD38-antigeen. **Darzalex 1.800 mg** oplossing voor subcutane injectie: elke injectieflacon van 15 ml bevat 1.800 mg daratumumab. Houdbaarheid klaargemaakte spuit: bewaar de doseerspuit gekoeld en beschermd tegen licht gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 12 uur bij 15 °C-25 °C en in omgevingslicht. **Darzalex 20 mg/ml** concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie: elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg daratumumab, elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg daratumumab. **Indicaties** Darzalex is geïndiceerd in combinatie met lenalidomide en dexamethason of met bortezomib, melfalan en prednison voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie. Darzalex is geïndiceerd in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie. Darzalex in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad. Darzalex als subcutane oplossing is geïndiceerd in combinatie met pomalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond. Darzalex is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie de voorgaande behandeling bestond uit een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond. Darzalex als subcutane oplossing is geïndiceerd in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische lichte-keten (AL)-amyloïdose. **Dosering en toediening** De aanbevolen dosis van Darzalex oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten in het subcutane weefsel van het abdomen, ongeveer 7,5 cm rechts of links van de navel. Onderbreek of vertraag de afgifte als de patiënt pijn ervaart. Bij de achtereenvolgende injecties dient de injectieplaats afgewisseld te worden. Darzalex voor intraveneuze infusie wordt toegediend na verdunning met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie (zie SmPC). De aanbevolen dosis van Darzalex voor intraveneuze infusie is 16 mg/kg lichaamsgewicht, of 8 mg/kg indien de eerste dosis over dag 1 en dag 2 van week 1 wordt verdeeld. Voor de behandelingschema's zie SmPC. Het wordt afgeraden de dosis van Darzalex te verlagen. Darzalex moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, in een omgeving waar reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Vóór en na toediening moet medicatie worden gegeven om het risico op IRR's met Darzalex te beperken (zie SmPC). Daarnaast moet het gebruik van medicatie na toediening worden overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte (zie SmPC). **Aanpak van infusiegerelateerde reacties (IRR's)** Alle patiënten dienen advies te krijgen met betrekking tot IRR's en moeten op IRR's gemonitord worden, in het bijzonder tijdens en na de eerste en tweede toediening. In het geval van IRR's tijdens intraveneuze infusie, ongeacht de graad/ernst, de infusie onmiddellijk onderbreken en de symptomen behandelen. Bij het heropstarten van de infusie moet de infusiesnelheid worden verlaagd (zie SmPC). Als er een anafylactische reactie optreedt of zich een levensbedreigende (graad 4) IRR voordoet, dient onmiddellijk adequate noodhulp te worden gestart. De behandeling met Darzalex moet permanent worden stopgezet. Patiënten met IRR's ongeacht de graad moeten in de periode na de toediening gemonitord blijven worden totdat de symptomen zijn verdwenen. Deze reacties kunnen levensbedreigend zijn en er zijn meldingen geweest van fatale afloop. **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in de SmPC vermelde hulpstoffen. **Waarschuwingen** Darzalex kan ernstige IRR's veroorzaken. In klinische studies werden IRR's gemeld bij 9% van alle patiënten die behandeld werden met subcutane injectie en bij minder dan de helft van alle patiënten die werden behandeld met intraveneuze infusie. De meerderheid van de IRR's trad op bij de eerste infusie en was graad 1-2 (zie SmPC). Symptomen van IRR's zijn o.a. respiratoire symptomen, zoals neusverstopping, hoesten, irritatie van de keel, allergische rinitis, piepen en ook pyrexie, pijn op de borst, pruritus, koude rillingen, braken, nausea en hypotensie. Ernstige IRR's zijn bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie en tachycardie. Darzalex kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren (zie SmPC). Controleer tijdens de behandeling periodiek het volledige bloedbeeld volgens de voorschrijfinformatie van de fabrikant met betrekking tot achtergrondbehandelingen. Controleer patiënten met neutropenie op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling met Darzalex uit te stellen totdat het bloedbeeld is hersteld. Overweeg een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies of groeifactoren. Reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Darzalex. Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met Darzalex een screening op HBV te worden uitgevoerd. Bij patiënten met bewijs van seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaanwijzingen van HBV-reactivatie gedurende de behandeling en gedurende minstens 6 maanden na het eind van de behandeling met Darzalex (zie SmPC). **Interferentie** Daratumumab bindt aan CD38 dat in geringe mate tot expressie komt op rode bloedcellen (RBC's), wat aanleiding kan geven tot een positieve indirecte Coombstest. Een positieve indirecte Coombstest ten gevolge van Darzalex kan tot 6 maanden na de laatste infusie met Darzalex voorkomen. Patiënten dienen getypeerd en gescreend te worden alvorens de behandeling met Darzalex te starten. Rode-bloedcelgenotypering wordt niet beïnvloed door Darzalex en kan op ieder moment uitgevoerd worden. Indien een bloedtransfusie is gepland, dient het bloedtransfusiecentrum van mogelijke interferentie op de hoogte te worden gesteld (zie SmPC). Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank. Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG-kappa antilichaam dat gedetecteerd kan worden via zowel serumproteïne elektroforese (SPE) als immunofixatie (IFE), die beide gebruikt worden voor de klinische monitoring van endogeen M-proteïne (zie SmPC). Deze interferentie kan bij sommige patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne invloed hebben op de bepaling van de complete respons en van de ziekteprogressie. **Interacties** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Het is niet waarschijnlijk dat renale uitscheiding en metabolisme door leverenzymen van intact daratumumab belangrijke eliminatieroutes zullen vormen. Er wordt niet verwacht dat daratumumab geneesmiddelmetaboliserende enzymen zal veranderen. Klinische farmacokinetische evaluaties van lenalidomide, pomalidomide, thalidomide, bortezomib en dexamethason wezen niet op klinisch relevante geneesmiddeleninteracties tussen daratumumab en deze combinatiebehandelingen. **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding** Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na het stoppen van de behandeling met Darzalex. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij dieren of bij mensen om het risico van gebruik van Darzalex tijdens de zwangerschap te beoordelen. Het is niet bekend of daratumumab bij de mens of bij dieren in de melk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van Darzalex op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw. **Rijvaardigheid** Darzalex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is echter gemeld bij patiënten die Darzalex gebruiken en dit dient in overweging te worden genomen bij het rijden of het bedienen van machines. **Bijwerkingen** Zie SmPC. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$ van de patiënten, ongeacht de graad, formulering en combinatie) waren IRR's, vermoeidheid, nausea, diarree, constipatie, pyrexie, dyspneu, hoesten, neutropenie, trombocytopenie, anemie, oedeem perifeer, perifere sensorische neuropathie en bovensteluchtweginfectie. Ernstige

bijwerkingen waren pneumonie, bronchitis, bovensteluchtweginfectie, sepsis, longoedeem, griep, pyrexie, dehydratie, diarree, atriale fibrillatie en syncope. De incidentie van ernstige bijwerkingen was hoger bij oudere dan bij jongere patiënten. In klinische studies (n = 832) met Darzalex subcutane formulering bedroeg de incidentie van de IRR's van alle graden 8,2% bij de eerste injectie, 0,4% bij de tweede injectie, en 1,1% bij volgende injecties. Graad 3 IRR's werden gezien bij 0,8% van de patiënten, graad 4 IRR's kwamen niet voor. De mediane tijd tot begin van IRR's na een injectie was 3,2 uur (spreiding: 0,15-83 uur), vertraagde IRR's kwamen bij 1% van de patiënten voor. In klinische studies (n = 2.324) met Darzalex intraveneuze formulering bedroeg de incidentie van IRR's van alle graden 37% bij de eerste infusie, 2% bij de infusie in week 2, en 6% bij volgende infusies. Indien toediening werd onderbroken vanwege stamceltransplantatie, bedroeg de incidentie van IRR's bij hervatting 11%. Met intraveneuze infusie in verdeelde dosis (8 mg/kg) bedroeg de incidentie van IRR's van alle graden 36% op dag 1 van week 1, 4% op dag 2 van week 1 en 8% bij volgende infusies. De mediane tijd tot het begin van een reactie bij infusie was 1,5 uur (16 mg/kg, spreiding: 0 tot 72,8 uur) en 1,8 uur (8 mg/kg, spreiding: 0,1 tot 5,4 uur). In klinische studies (N=832) met Darzalex subcutane formulering bedroeg de incidentie van de injectieplaatsreacties 7,7%, allen van graad 1 of 2. Bij behandeling met Darzalex subcutane formulering als monotherapie bedroeg de incidentie van graad 3 of 4 infecties 11,7%. Bij patiënten die werden behandeld met intraveneuze Darzalex combinatietherapie zijn infecties van graad 3 of 4 gemeld: DVMP: 23%, VMP: 15%; D-VTd: 22%; VTd: 20%; DRd: 32%; Rd: 23% bij nieuw diagnosticeerde patiënten en DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28% bij refractaire ziekte. Bij patiënten met AL-amyloïdose die D-VCd kregen, werd het volgende gemeld: graad 3/4-infecties: D-VCd: 17%, VCd: 10%. Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige infectie. Het stopzetten van behandeling vanwege infecties kwam voor bij 1-4% van de patiënten. Bij oudere patiënten (≥65 jaar) met nieuw gediagnosticeerde AL amyloïdose (n=193) was pneumonie de meest voorkomende ernstige bijwerking. Daratumumab kan invloed hebben op stamcelmobilisatie en de opbrengst van stamcelcollectie (zie SmPC). Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.lareb.nl. Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd. **Verpakking** Type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 1.800 mg daratumumab (15 ml). Type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 100 mg respectievelijk 400 mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon. **Meer informatie is beschikbaar op www.janssen.com/nederland. Datum** maart 2022.