



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020048168

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

mw. dr. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 014 12

Datum 3 december 2020
Betreft GVS-advies tafamidis (Vyndaqel®)

Onze referentie
2020048168

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 7 april 2020 (CIBG-20-0120) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®) onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Tafamidis 61 mg vrije zuur is geïndiceerd voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM). Het is beschikbaar als capsule en bevat 61 mg tafamidis (vrije zuur). De aanbevolen dosering is eenmaal per dag een capsule, toegevoegd aan de standaardbehandeling.

Het Zorginstituut adviseert u om tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®) niet op te nemen in het GVS.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De tafamidis capsule 61 mg (vrije zuur) is onder dezelfde merknaam geregistreerd als de tafamidis capsules 20 mg (Vyndaqel®). De tafamidis capsules 20 mg zijn reeds opgenomen in het GVS op bijlage 1B. Vyndaqel® capsule 20 mg is geregistreerd voor de behandeling van transthyretineamyloïdose bij volwassenen met een stadium 1 symptomatische polyneuropathie om de progressie van perifere neurologische stoornissen te vertragen. De vergoeding van tafamidis capsule 20 mg is via bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering beperkt tot de geregistreerde indicatie. Tafamidis 20 mg is niet geregistreerd voor een toepassing bij cardiomyopathie. Voor de tafamidis capsules 61 mg (vrije zuur) wordt nu vergoeding aangevraagd voor de toepassing bij cardiomyopathie.

Op grond van bovenstaande kan tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel 61 mg®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of tafamidis (Vyndaqel® 61mg) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat tafamidis 61 mg vrije zuur een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie ATTR-CM én NYHA klasse I of klasse II. De meerwaarde bestaat uit een kleinere kans op sterfte en een betere kwaliteit van leven. Voor patiënten met ATTR-CM die ondanks een optimale behandeling met standaardtherapie NYHA klasse III behoudt, heeft het toepassen van tafamidis meglumine 61 mg vrije zuur per dag een minderwaarde ten opzichte van placebo, de behandeling met tafamidis is geassocieerd met meer kans op cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames.

Budgetimpactanalyse

De totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget worden geschat op €172 tot €421 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Er is hierbij geen sprake van substitutie binnen het farmaciebudget. Omdat het nog niet duidelijk is hoe de diagnostiek rondom ATTR-CM zich gaat ontwikkelen is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis onzeker. Aangezien ATTR-CM patiënten door behandeling met tafamidis gemiddeld langer zullen leven, en er waarschijnlijk meer patiënten behandeld zullen worden door een verbeterde herkenning en diagnostiek, is de verwachting dat het aantal patiënten verder zal stijgen in de toekomst. Hierdoor zal de budgetimpact mogelijk verder toenemen in de toekomst.

Farmaco-economische analyse

De kosteneffectiviteitsanalyse die de fabrikant heeft aangeleverd is, ondanks het feit dat de fabrikant de mogelijkheid heeft gekregen en genomen dit te herstellen, van onvoldoende kwaliteit. Het Zorginstituut ziet met name onzekerheden rondom de validiteit en transparantie van de farmaco-economische analyse. Het Zorginstituut kan hierdoor geen realistische schatting van de kosteneffectiviteit geven, en kan u niet meegeven welke prijsreductie noodzakelijk is om in de buurt te komen van een acceptabele kosteneffectiviteit.

Hiermee kan het Zorginstituut helaas geen advies geven ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling door u. Dit is voor u en voor het Zorginstituut essentieel, omdat vergoeding van tafamidis 61 mg vrije zuur tegen de huidige vraagprijs door de fabrikant leidt tot een zeer hoge budgetimpact.


Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
8 december 2020

Onze referentie
2020048168

Het Zorginstituut adviseert u daarom om tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®), niet op te nemen in het GVS. Het Zorginstituut tekent hierbij aan dat het Zorginstituut zich realiseert dat de uitkomst van beoordeling door het Zorginstituut voor patiënten en behandelaren teleurstellend is. Het Zorginstituut nodigt daarom de fabrikant dan ook uit om de kosteneffectiviteit beter te onderbouwen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
tafamidis (Vyndaqel 61 mg®)

Onderdeel van de beoordeling van GVS geneesmiddelen

Datum 23 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020008628
Volgnummer	2020045892
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteurs	mw. P.K. Cheung dhr. R. Ophuis
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Tafamidis (Vyndaqel 61 mg®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 7 april 2020 verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tafamidis, zachte capsules 61 mg (Vyndaqel®).

1.1 **Tafamidis zachte capsule 61 mg (Vyndaqel®)¹**

Samenstelling

Een capsule Vyndaqel® bevat 61 mg tafamidis (vrije zuur). Dit komt overeen met 80 mg tafamidis meglumine.

Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM).

Dosering

Eenmaal per dag een capsule, toevoegen aan standaardbehandeling.

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De tafamidis capsule 61 mg (vrije zuur) is onder dezelfde merknaam geregistreerd als de tafamidis capsules 20 mg (Vyndaqel®). De tafamidis capsules 20 mg zijn reeds opgenomen in het GVS op bijlage 1B.² Vyndaqel® capsule 20 mg is geregistreerd voor de behandeling van transthyretine-amyloïdose bij volwassenen met een stadium 1 symptomatische polyneuropathie om de progressie van perifere neurologische stoornissen te vertragen. De vergoeding van tafamidis capsule 20 mg is via bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering beperkt tot de geregistreerde indicatie. Tafamidis 20 mg is niet geregistreerd voor een toepassing bij cardiomyopathie. Voor de tafamidis capsules 61 mg (vrije zuur) wordt nu vergoeding aangevraagd voor de toepassing bij cardiomyopathie.

Er is geen ander geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van transthyretineamyloïdose met cardiomyopathie (ATTR-CM)'.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

- 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.
- 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.
- 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.
- 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Tafamidis (Vyndaqel 61 mg®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan tafamidis (Vyndaqel 61 mg®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of tafamidis (Vyndaqel® 61mg) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De achtergrond van de beoordeling is te vinden in het farmacotherapeutisch rapport van tafamidis (Vyndaqel® 61mg).

Conclusie:

Bij de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie ATTR-CM én NYHA klasse I of klasse II heeft het toepassen van tafamidis meglumine 80 mg (overeenkomend met 61 mg tafamidis vrije zuur) per dag een meerwaarde ten opzichte van placebo. De meerwaarde bestaat uit een kleinere kans op sterfte en een betere kwaliteit van leven. Voor patiënten met ATTR-CM die ondanks een optimale behandeling met standaardtherapie NYHA klasse III behoudt, heeft het toepassen van tafamidis meglumine 80 mg per dag een minderwaarde ten opzichte van placebo, de behandeling met tafamidis is geassocieerd met meer kans op cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

De achtergrond van de beoordeling is te vinden in de budgetimpactanalyse (BIA) van tafamidis (Vyndaqel® 61mg).

Conclusie:

De totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget worden geschat op €172 tot €421 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Er is hierbij geen sprake van substitutie binnen het farmaciebudget. Omdat het nog niet duidelijk is hoe de diagnostiek rondom ATTR-CM zich gaat ontwikkelen is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis onzeker. Aangezien ATTR-CM patiënten door behandeling met tafamidis gemiddeld langer zullen leven, en er waarschijnlijk meer patiënten behandeld zullen worden door een verbeterde herkenning en diagnostiek, is de verwachting dat het aantal patiënten verder zal stijgen in de toekomst. Hierdoor zal de budgetimpact mogelijk verder toenemen in de toekomst.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

De achtergrond van de beoordeling is te vinden in de pharmaco-economisch rapport van tafamidis (Vyndaqel® 61mg).

Conclusie:

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tafamidis bij de behandeling van ATTR-CM patiënten in NYHA klasse I of II van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Op grond van bovenstaande kan tafamidis (Vyndaqel 61 mg®) niet worden geplaatst op bijlage 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Tafamidis is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS. Het komt op dit moment ook niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Er is weliswaar sprake van een therapeutische meerwaarde, maar de kosteneffectiviteitsanalyse is op dit moment onvoldoende onderbouwd.

5 Literatuur

¹ EMA. EPAR Vyndaqel® tafamidis 61 mg capsules d.d. 12 December 2019.

EMA/3391/2020. Geraadpleegd in mei 2020 via

https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

² Zorginstituut Nederland. 2012. Beoordeling Tafamidis (Vyndaqel®) bij Familiaire transthyretine amyloïdose (ATTR)/stadium 1 symptomatische polyneuropathie.

Raadpleegbaar via

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/02/27/tafamidis-vyndaqel-bij-familiaire-transthyretine-amyloidose-attr-stadium-1-symptomatische-neurophatie>



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport tafamidis (Vyndaqel® 61 mg) bij de behandeling van ATTR-CM

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 21 september 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020008628
Volgnummer	2020013555
Contactpersoon	mevr. Dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris Ltran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. P.K. Cheung
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 31

3.7 Gebruiksgemak 32

4 Eindbeoordeling 33

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 34

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

5.1 Huidig advies 35

5.2 Nieuw advies 35

Bijlage 1: Zoekstrategie 37

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43

Bijlage 5: Baseline tabel 45

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 47

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 49

Literatuur 53

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ATTR-CM	Transthyretine amyloïdose - cardiomyopathie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Klinische studie rapport (Clinical study report)
CV	cardiovasculair
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
FS	Finkelstein-Schoenfeld
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFpEF	hartfalen met behouden ejectiefractie
HR	Hazard ratio
KCCQ-OS scale	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary Scale
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NYHA	New York Heart Association
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico
RRR	Relatieve risk ratio
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
wt	Wilde type

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tafamidis vrije zuur 61 mg (Vyndaqel®) bij de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM). Tafamidis is daarbij vergeleken met placebo (beide toegevoegd aan beste ondersteunende zorg) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Voor de beoordeling is een gerandomiseerde dubbelblind studie beschikbaar met in totaal 441 patiënten. In deze RCT worden de patiënten gedurende 30 maanden behandeld met tafamidis meglumine (20 mg/dag of 80 mg/dag) of placebo. Hierbij wordt uitgegaan dat 80 mg tafamidis meglumine bio-equivalent is met 61 mg tafamidis vrije zuur. Op basis van gepoolde data kan geconcludeerd worden dat een behandeling met tafamidis meglumine (20 mg of 80 mg per dag) mogelijk kan leiden tot minder kans op sterfte (29,5% versus 42,9%; HR 0,70; 95%BI: 0,51 tot 0,96) en minder kans op cardiovasculaire ziekenhuisopname t.o.v. placebo (52,3% versus 60,5% van de patiënten; 0,45 per jaar versus 0,70 per jaar; relatieve risk ratio 0,68; 95%BI:0,56 tot 0,81). Het effect is echter onzeker.

Omdat tafamidis meglumine 20 mg/dag niet geregistreerd is voor de behandeling van ATTR-CM, beperkt de huidige beoordeling zich tot data van tafamidis meglumine 80 mg/dag op basis van data uit het klinische studie rapport. Opgemerkt wordt dat de studie niet hiervoor is gepowerd.

Exploratieve subgroep analyses laten zien dat na 30 maanden 27,8% (49/176) van de patiënten die behandeld zijn met 80 mg tafamidis meglumine zijn overleden ongeacht oorzaak, in de placebo groep is dat 40,7% (72/177). Dit betekent dat door de behandeling met tafamidis gemiddeld 128 minder sterftegevallen per 1000 patiënten zullen zijn (95% betrouwbaarheidsinterval: van 200 minder tot 32 minder) in vergelijking met placebo. Dit gunstige effect op mortaliteit kan pas worden waargenomen na 18 maanden.

Bij patiënten met ATTR-CM die 30 maanden zijn behandeld met tafamidis meglumine 80 mg/dag is de kans op een cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuisopname niet significant verschillend in vergelijking met placebo. Er waren bij 94/176 (54,5%) tafamidis gebruikers een CV-gerelateerde ziekenhuisopname gerapporteerd, bij de controle placebo groep is dit het geval bij 107/177 (60,5%) patiënten (RR 0,9, n.s.).

Er zijn twijfels over de consistentie van de gunstige effecten, bij sommige patiëntengroepen is zelfs sprake van verslechtering door de behandeling. In bepaalde exploratieve subgroep analyse is aangetoond dat er sprake is van significante interactie en effectmodificatie.

In een subgroep analyse met patiënten met NYHA klasse III is te zien dat een behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag in vergelijking met placebo mogelijke leidt tot een niet significante lager kans op sterfte ongeacht oorzaak (52,7% versus 61,9%), maar is wel geassocieerd met een significant verhoogde kans op CV-gerelateerde ziekenhuisopnames (78,2% versus 58,7%).

Door de behandeling met tafamidis treedt achteruitgang in loopvermogen minder snel op in vergelijking met de placebo groep. Dit gaat gepaard met een significante verbetering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de KCCQ-OS. Deze gunstige effecten worden voor het eerst gemeten na 6 maanden behandelen.

Ongunstige effecten die tijdens de behandeling met tafamidis meglumine optraden waren over het algemeen licht tot matig van ernst en kwamen niet vaker voor dan bij placebo.

Eindconclusie

Bij de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie ATTR-CM én NYHA klasse I of klasse II heeft het toepassen van tafamidis meglumine 80 mg (overeenkomend met 61 mg tafamidis vrije zuur) per dag een meerwaarde ten opzichte van placebo. De meerwaarde bestaat uit een kleinere kans op sterfte en een betere kwaliteit van leven. Voor patiënten met ATTR-CM die ondanks een optimale behandeling met standaardtherapie NYHA klasse III heeft het toepassen van tafamidis meglumine 80 mg per dag een minderwaarde ten opzichte van placebo, de behandeling met tafamidis is geassocieerd met meer kans op cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van tafamidis (Vyndaqel®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 21 september 2020.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tafamidis bij ATTR-CM t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>tafamidis 61 mg (Vyndaqel®) zachte capsule ^{1 2}</i>
<i>Geregistreerde indicatie: Voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM).</i>
<i>Claim van de fabrikant: Bij de behandeling van ATTR-CM heeft de toevoeging van tafamidis aan de beste ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen. Verder is de claim beperkt tot volwassen patiënten met cardiomyopathie NYHA I-III.</i>
<i>Doseringsadvies: Eenmaal per dag een capsule, toevoegen aan standaardbehandeling.</i>
<i>Samenstelling: Een capsule bevat 61 mg tafamidis (vrije zuur), overeenkomend met 80 mg tafamidis meglumine (of 4 X 20 mg zoals gebruikt in de klinische studie).</i>
<i>Werkingsmechanisme: Tafamidis is een specifieke stabilisator van transthyretine (TTR). Het bindt zich aan de twee thyroxinebindingsplaatsen op de oorspronkelijke tetramere vorm van TTR, waardoor dissociatie ervan tot monomeren (de snelheid beperkende stap in het amyloïdogene stap) wordt voorkomen. Remming van de dissociatie van het transthyretinetetrameer vertraagt waarschijnlijk de ziekteprogressie. Tafamidis kan bestaande cardiomyopathie door ATTR niet genezen of omkeren omdat tafamidis TTR-amyloïdeafzettingen niet kan afbreken.</i>
<i>Bijzonderheden: Weesgeneesmiddel, geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden. Volgens het Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) heeft tafamidis in de EU twee aanwijzingen als weesgeneesmiddel. De eerste dateert uit 2006 en betreft de behandeling van familiale amyloïde neuropathie. De tweede dateert uit 2012 en betreft de behandeling van seniele systemische amyloïdose. Tegenwoordig vallen deze twee indicaties onder het overkoepelende begrip 'TTR-amyloïdose'. De COMP concludeerde dan ook ATTR-CM onder dit begrip valt.³</i>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening ^{1 2 4 5}

Amyloïdose is een stapelingsziekte van verkeerd gevouwen eiwitten. Door afzetting van amyloïdfibrillen tussen de cellen in de weefsels worden vitale organen, zoals het hart, de nieren, de lever en de zenuwen progressief beschadigd.

Bij patiënten met amyloïdose van het transthyretine type (ATTR amyloïdose) treedt destabilisatie en dissociatie van het natuurlijke transthyretine (TTR)-eiwit op. Dit eiwit (*transport protein for thyroxine and retinol*) is nodig voor het vervoeren van hormonen en andere stoffen door het lichaam. Door het uiteenvallen van de TTR-tetrameer tot monomeren leidt dit tot vorming van amyloïde fibrillen en progressieve amyloïdeafzetting in weefsels.

De 2 belangrijkste fenotypen van ATTR-amyloïdose zijn ATTR-CM (cardiomyopathie, waarbij voornamelijk het myocard is aangedaan) en ATTR-PN (polyneuropathie,

waarbij voornamelijk de perifere en autonome zenuwen zijn aantast). Deze klinische manifestaties kunnen afzonderlijk of samen voorkomen. Beide resulteren in een progressief verminderde functie en kan uiteindelijk leiden tot de dood.

Er bestaan twee vormen van TTR-amyloïdose: een erfelijke en een verworven vorm.

- Erfelijke (gemuteerde) ATTR-amyloïdose (mATTR; ook wel variant ATTR genoemd) is een autosomaal dominante aandoening. Er zijn meer dan 120 mutaties in het TTR-gen van bekend waarbij de V50M-mutatie het vaakst voorkomt (namelijk bij ~50% van de patiënten). Afhankelijk van de mate en de plaats van amyloïdafzetting leidt de ziekte tot een variabel fenotype. De erfelijke vorm van ATTR-amyloïdose uit zich vooral door neuropathie en cardiomyopathie maar ook in de ogen, nieren en hersenvliezen kan amyloïdafzetting optreden. Er is een sterke genotype-fenotype-correlatie, waarbij afhankelijk van het type mutatie de klachten primair van neurologische of cardiale aard zijn. ATTR-CM is geassocieerd met genetische varianten van TTR zoals Val122Ile en Leu111Met.
- Verworven (of wild-type) ATTR-amyloïdose (wtATTR) komt voor bij ouderen, vooral bij mannen boven de 60 jaar. Dit type ATTR-amyloïdose wordt klinisch gekenmerkt door langzaam progressieve cardiomyopathie. Vaak is er ook sprake van het carpaletunnelsyndroom of een wervelkanaalstenose.

1.2.2

Symptomen en ernst^{1 6}

Afzetting van amyloïdfibrillen van verkeerd gevouwen TTR eiwitten in het myocard kunnen leiden tot diastolische disfunctie (ook wel hartfalen met behouden ejectionfracatie (HFpEF) genoemd) die zich ontwikkelt tot restrictieve cardiomyopathie en hartfalen.

Patiënten met ATTR-CM (zowel wildtype als variant TTR) presenteren zich met typische symptomen bij hartfalen (restrictieve hartziekte) waaronder kortademigheid, kortademigheid bij inspanning, orthostatische hypotensie, syncope en dysritmieën inclusief atriumfibrilleren.

Bij chronisch hartfalen staat een verminderde inspanningstolerantie centraal, zich uitend in klachten van dyspneu en/of vermoeidheid. Meestal zijn er ook verschijnselen van vochtretentie, zoals pulmonale crepitaties, perifeer oedeem en verhoogde centraal veneuze druk, of is er een heffend/verbrede ictus palpabel in linker zijligging. In ernstiger gevallen kan ook tachycardie en tachypneu worden vastgesteld. Tevens is sprake van een afgenomen levensverwachting.

Om de ernst van het hartfalen aan te geven wordt in de praktijk de New York Heart Association (NYHA)-classificatie gehanteerd, waarin de klassen I, II, III en IV achtereenvolgens een toenemende mate van ernst aangeven. De classificatie heeft een prognostische waarde.

Klasse Symptomen bij inspanning

- | | |
|-----|---|
| I | Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu. |
| II | Enige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen klachten, maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitations en/of dyspneu. |
| III | Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitations en/of dyspneu. |

- IV Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten; ook klachten in rust.

Zonder behandeling overlijdt een patiënt met erfelijke ATTR-CM gemiddeld na 2-3 jaar (mediane overleving 25,6 maanden) na diagnose. Voor de verworven type is gemiddelde progressie tot de dood binnen 5 jaar (mediane overleving 43,0 maanden).¹

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In de EPAR [1] en het Transthyretin Amyloidosis Outcome survey (THAOS [7]) patiënten register wordt een prevalentie van mATTR-CM in Europa genoemd van minder dan 0,1 per 10.000 inwoners. Uitgaande van een Nederlandse populatie van 17,4 miljoen komt dit uit op 174 patiënten met mATTR-CM. Het aantal patiënten met wtATTR-CM wordt geschat op basis van de prevalentie van wtATTR-CM bij HFpEF. In de internationale literatuur wordt een prevalentie gerapporteerd tussen de 5-13%.¹ Er wordt aangenomen dat 9% van de HFpEF patiënten ATTR-CM heeft. Het potentieel aantal patiënten met wtATTR-CM in Nederland wordt geschat op 10.249. Voor meer informatie: zie budget impact analyse tafamidis (Vyndaqel®) voor de indicatie ATTR-CM .

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Op dit moment is in Nederland geen specifieke richtlijn beschikbaar voor de behandeling van ATTR-CM.

Bij systolisch hartfalen (en gecombineerde systolische en diastolische disfunctie) starten met een ACE-remmer en bij vochtretentie met een diureticum, daarna, als de patiënt klinisch stabiel is, een selectieve β -blokker toevoegen. Verder wordt aanbevolen om te behandelen voor eventueel aanwezige hypertensie en doorgemaakt myocardinfarct conform de desbetreffende richtlijnen. Verder meldt de NHG standaard: Van geen enkele behandeling is tot op heden overtuigend aangetoond dat deze de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met diastolisch hartfalen vermindert.⁸

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van tafamidis vrije zuur 61 mg (Vyndaqel®) bij ATTR-CM vergeleken met placebo, beide als toevoeging aan beste ondersteunende zorg?

2.1.1

PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose én cardiomyopathie (ATTR-CM).
Interventie	Tafamidis vrije zuur 61 mg
Controle-interventie	Placebo
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Reduceren van vroegtijdige mortaliteit• Reduceren van risico op ziekenhuisopname• Verhogen van kwaliteit van leven• Verminderen van klachten• Ernstige ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Volgens de ' <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure</i> ' van de CHMP/EMA is ten minste één gecontroleerd onderzoek met een minimale duur van 6 maanden vereist om de werkzaamheid aan te tonen. ⁹
Studiedesign	Een gerandomiseerde, dubbelblind, direct vergelijkende studie (RCT) is passend en mogelijk.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Er is een European Medicine Agency (EMA)-richtlijn aanwezig voor de opzet en uitvoering van klinische onderzoeken naar geneesmiddelen bij hartfalen.⁹ In de *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure* geeft de CHMP onder andere aan: De belangrijkste therapeutische doelen bij de behandeling van chronische hartfalen zijn het verminderen van cardiovasculaire mortaliteit, het voorkomen van verdere verslechtering van de klinische status, en verminderen van ziekenhuisopnames. Verbetering van de functionele capaciteit kan bij geselecteerde patiënten ook een relevant behandelingsdoel zijn.

In de klinische studie (ATTR-ACT studie) is de primair uitkomstmaat een gecombineerd eindpunt van 1) mortaliteit ongeacht de oorzaak én 2) frequentie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames, geanalyseerd volgens de methode van Finkelstein-Schoenfeld (FS-methode).^{10 11} De FS-methode brengt een hiërarchie aan in de afzonderlijke componenten van het eindpunt waarbij mortaliteit een zwaardere weging krijgt dan ziekenhuisopname. Bij de analyse volgens deze methode vergelijkt men iedere patiënt met een nieuwe behandeling met een patiënt met een standaardbehandeling, waarbij elke keer wordt vastgesteld wie 'wint'. Deze gematchte paren betreffen echter geen onafhankelijke vergelijkingen. Hierdoor ontstaat kans op bias.¹²

Voor de bespreking van de resultaten gaan we niet alleen in op de gecombineerde eindpunt (volgens FS-methode), maar analyseren we ook de afzonderlijke

parameters die hier ten grondslag liggen. Mortaliteit ongeacht oorzaak en ziekenhuisopname door cardiovasculaire events worden beschouwd als cruciale uitkomstmaten.

In de literatuur is geen informatie beschikbaar over een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) bij de meeste uitkomstmaten bij deze aandoening, zoals mortaliteit, ziekenhuisopname en de daarmee samenhangende gecombineerde eindpunt. Daar waar een MCID ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland voor de klinisch relevantiegrens de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.¹³

Mortaliteit

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is overleving ongeacht oorzaak. Zonder behandeling overlijdt een patiënt met erfelijke ATTR-CM gemiddeld 2 tot 3 jaar (mediane overleving 25,6 maanden) na diagnose. Voor de verworven type is gemiddelde progressie tot de dood binnen 5 jaar (mediane overleving 43,0 maanden).¹ Naast mortaliteit ongeacht oorzaak is ook gekeken naar mortaliteit die gerelateerd is aan cardiovasculaire gebeurtenissen (belangrijke uitkomstmaat). Opmerking: In de primaire analyse van de studie worden gevallen van harttransplantatie en implanteren van een *cardiac device* ook gerekend als een geval van sterfte.

Ziekenhuisopnames

Het aantal ziekenhuisopnames per jaar is een cruciale uitkomstmaat. Bij deze uitkomstmaat wordt gekeken naar het totale aantal ziekenhuisopnames ongeacht de reden (belangrijke uitkomstmaat) en naar ziekenhuisopnames door cardiovasculaire gebeurtenissen (cruciale uitkomstmaat). In de studie is gerapporteerd: percentage patiënten die opgenomen is in een ziekenhuis en aantal hospitalisaties per jaar (aantal keren en de duur van de ziekenhuisopname, frequentie berekend via Poisson regressie analyse). Omdat de onderliggende data om de frequentie van ziekenhuisopname te verifiëren niet altijd aanwezig is (bij gebruik van niet-gepubliceerde data) tonen we in voorkomende gevallen het aantal patiënten dat opgenomen is in het ziekenhuis.

Kwaliteit van leven

1 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ; cruciale uitkomstmaat)
De KCCQ is een specifieke en responsieve instrument om gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij hartfalen te meten.¹⁴ Dit instrument is ook door de CHMP/EMA geaccepteerd als een gevalideerd instrument voor chronisch hartfalen.⁹ De KCCQ vragenlijst bestaat uit 23 onderdelen die de patiënt zelf invult. Uit de KCCQ kan een algemene samenvattende score (KCCQ-OS) worden afgeleid uit de fysieke functie, symptomen (frequentie en ernst), sociale functie en kwaliteit van levensdomeinen. De scores worden getransformeerd naar een bereik van 0-100, waarbij een hogere score een betere gezondheidsstatus weergeeft. Volgens de ontwikkelaar van de KCCQ weerspiegelt een gemiddeld verschil in de tijd van 5 punten op de KCCQ-OS score een klinisch significante verandering in de status van hartfalen, en een afname van 10 punten in de KCCQ-score heeft een belangrijke prognostische waarde.¹⁴

2 EQ-5D-3L

Een ander instrument om de (algemene) kwaliteit van leven te meten is de EQ-5D. De EuroQol-5 Dimensions (3 Levels version) EQ-5D-3L is een korte, door de patiënt zelf ingevulde generieke vragenlijst die ongeveer vijf minuten in beslag neemt.¹⁵ Proefpersonen voltooiden de EQ-5D-3L nadat ze de ziekte specifieke vragenlijst voor KCCQ-OS hadden voltooid. Er is geen MCID gevonden voor ATTR-CM in de

literatuur. Omdat er al een specifieke instrument voor kwaliteit van leven aanwezig is, wordt de EQ-5D beschouwd als een belangrijke uitkomst in plaats van een cruciale.

Verbeteren van loopvermogen (6-MWT en 6-MWD) (belangrijke uitkomst)

De *six minutes walk test* (6-MWT) meet de maximale afstand die een patiënt kan lopen op een vlak, hard oppervlak binnen een periode van zes minuten. De afgelegde afstand binnen de gemeten tijd (*6 minutes walking distance*) is de 6-MWD.

In een publicatie van de American Thoracic Society (ATS; 2002) is het volgende vermeld: In een observationeel onderzoek bij 45 oudere patiënten met hartfalen was het kleinste verschil in 6MWD dat geassocieerd was met een merkbaar verschil (in de globale beoordeling van verslechtering) een gemiddelde van 43 meter. Verder is de 6MWD gevoeliger voor het meten van een verslechtering dan het meten van een verbetering van symptomen bij hartfalen.^{*16}

Volgens literatuur is een MCID voor de 6MWD bij patiënten met chronisch hartfalen (gemiddeld) 43 meter. Of dit ook van toepassing is voor patiënten met ATTR-CM is niet duidelijk.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft Zorginstituut Nederland op 1 mei 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over tafamidis bij ATTR-CM. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier, de European Public Assessment Report (EPAR) en richtlijnen van de European Medicines Agency (EMA).^{1 2 9}

2.3 Selectiecriteria

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

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

- Richtlijnen van vakverenigingen
- Gerandomiseerde, geblindeerde en gecontroleerde onderzoeken, inclusief communicaties hierover in wetenschappelijke tijdschriften

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

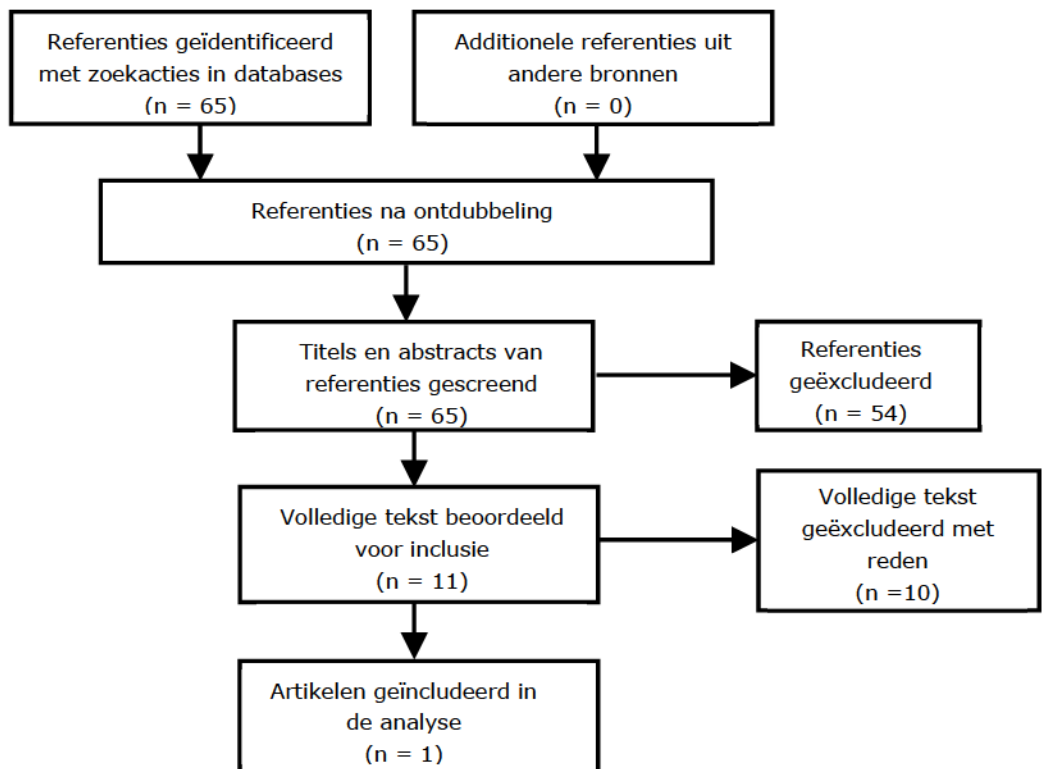
- Congresbijdragen
- Verwijzingen naar studieregistraties;
- Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews, statements)
- casestudie

* In een latere standaard van de ERS/ATS (European Respiratory Society/American Thoracic Society; 2014, Holland et al) is vermeld: Het beschikbare bewijsmateriaal suggereert een MID (minimal important difference) van 30 m voor volwassen patiënten met chronische luchtwegaandoeningen. Er is enige variatie tussen studies en methoden om de MID te bepalen; op basis van de nu beschikbare grote hoeveelheid gegevens kunnen we er echter op vertrouwen dat de MID tussen 25 en 33 m ligt. Omdat deze MID gaat over patiënten met luchtwegaandoeningen en niet over hartfalen, lijkt de eerder gepubliceerde data over hartfalen hier meer passend.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie leidt tot 65 referenties. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er is geen enkele klinische studie waarbij tafamidis vrije zuur 61 mg is onderzocht.

In een fase 1 studie is aangetoond dat tafamidis 61 mg vrije zuur capsules en tafamidis meglumine 4X20 mg capsules bio-equivalent zijn in gezonde vrijwilligers.¹⁷ Ervan uitgaande dat de effectiviteit van 61 mg tafamidis vrije zuur overeenkomt met die van 80 mg tafamidis meglumine is 1 studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch: een publicatie van Maurer et al. over de NCT01994889 studie, ook wel genoemd als de ATTR-ACT studie.¹⁸ In deze fase 3 RCT van 30 maanden wordt tafamidis meglumine (20 mg of 80 mg per dag) direct vergeleken met placebo.

Na het afronden van deze ATTR-ACT studie is deelname aan een extensiestudie mogelijk. Hiervan zijn nog geen gepubliceerde gegevens beschikbaar.

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Het belangrijkste bewijs voor de effectiviteit van tafamidis bij ATTR-CM is de ATTR-ACT-studie.¹⁸ Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 onderzoek met in totaal 441 volwassenen met wilde-type (wtATTR) of erfelijke/gemuteerde amyloïdose (mATTR). Patiënten worden ingedeeld in drie groepen (tafamidis meglumine 20 mg/dag, tafamidis meglumine 80 mg/dag of placebo in de verhouding 1:2:2) en behandeld gedurende 30 maanden. In de primaire analyse worden gepoolde resultaten van tafamidis getoond.

In deze RCT is tafamidis vrije zuur 61 mg capsule niet onderzocht. Omdat de huidige aanvraag gaat over de geregistreerde dosering (61 mg tafamidis overeenkomend met 80 mg tafamidis meglumine) zijn specifieke data over deze subgroep nodig. Daarom is gebruik gemaakt van het klinische studie rapport (CSR) van de ATTR-ACT studie (30 maanden data) dat door de aanvrager is aangeleverd.¹⁹

†

Ongepubliceerde onderzoekverslagen kunnen alleen bij een eerste beoordeling betrokken worden indien de registratiehouder de volledige onderzoeksgegevens in een gemakkelijk analyseerbare vorm ter beschikking stelt en indien hieruit ten behoeve van het opstellen van het WAR rapport mag worden geciteerd.²⁰ Dat is hier het geval.

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

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Alleen gegevens over cruciale uitkomstmaten zijn in de *GRADE evidence* profiel getoond. Gegevens over andere (belangrijke) uitkomstmaten worden alleen hieronder als tekst beschreven.

3.3.1 Mortaliteit

Mortaliteit is een van de twee parameters van het gecombineerde eindpunt in de studie. Daarom wordt eerst resultaten van de primaire uitkomstmaat volgens de Finkelstein-Schoenfeld methode getoond, daarna volgen de resultaten over de mortaliteit. Tot slot gaan we in op data van relevante subgroepen.

† De cijfers uit de CSR zijn soms tot 4 cijfers achter de komma. Deze getallen zijn in dit rapport afgerond.

Primaire eindpunt van de studie

In het ATTR-ACT-onderzoek is een behandeling van 30 maanden met tafamidis meglumine (gepoold data) geassocieerd met:

- 1) een lagere sterfte ongeacht de oorzaak (78/264 patiënten zijn overleden [29,5%]) in vergelijking met placebo (76/177 patiënten [42,9%]; hazard ratio 0,70; 95%BI:0,51-0,96), en
- 2) een lager percentage van cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames (0,48 per jaar bij de interventiegroep versus 0,70 per jaar bij de placebogroep; relatieve risico 0,68; 95%BI: 0,56-0,81).¹⁸

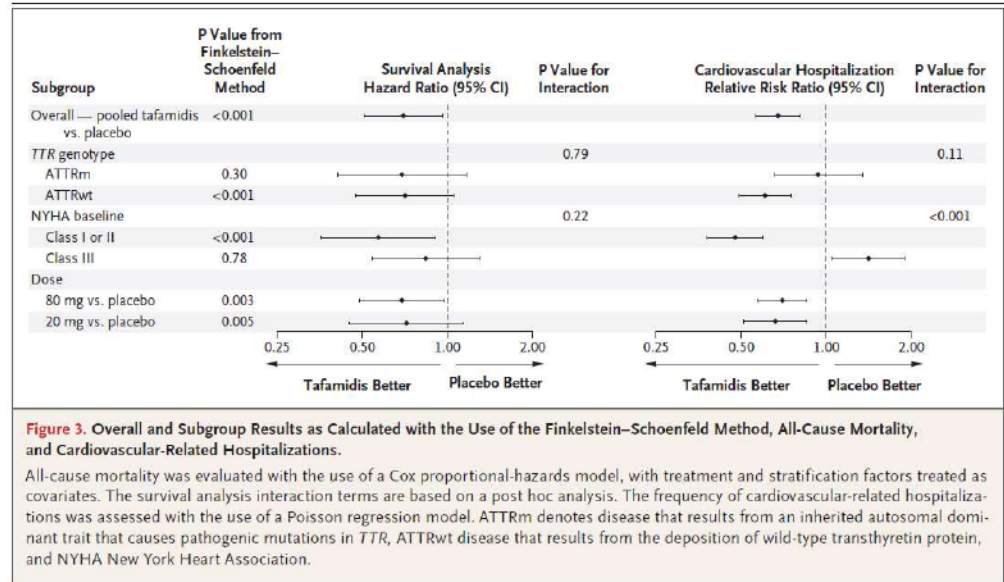
Een belangrijke beperking van deze analyses is het poolen van de data: deze getallen omvat gegevens van zowel 20 mg als 80 mg tafamidis meglumine per dag. Omdat de aanvraag gaat over tafamidis vrije zuur 61 mg/dag, wat overeenkomt met tafamidis meglumine 80 mg/dag, is gezocht naar gegevens voor deze subgroep. Deze is slechts beperkt omschreven in het artikel van Maurer (inclusief de *Supplementary Appendix*).¹⁸ Daarom wordt aanvullende data gezocht in het volledige klinische studie rapport (CSR) van de ATTR-ACT studie, dat door de aanvrager is aangeleverd.¹⁹ Het gaat hierbij om exploratieve analyses van pre-gespecificeerde subgroepen van de data op 30 maanden. De studie is niet hierop gepowerd.[‡]

De aanvrager heeft, op basis van data uit de CSR, nieuwe berekeningen uitgevoerd om de primaire uitkomstmaat volgens de FS-methode voor de subgroep die behandeld is met tafamidis meglumine 80 mg/dag te bepalen. De resultaten hiervan (niet gepubliceerde data) zien als volgt uit.

1 ^e uitkomstmaat in de RCT volgens FS-methode	tafamidis meglumine 80 mg/dag N=176	Placebo N=177
Aantal mensen in leven, n (%)	122 (69,3)	101 (57,1)
Gemiddelde CV-gerelateerde ziekenhuisopnames gedurende 30 maanden (per jaar) onder degenen die in maand 30 in leven waren.	0,33	0,46
p-waarde volgens FS-methode	0,0003	
Win-ratio	1,64; 95% BI: 1,18 tot 2,27	

[‡] Bij het tonen van cijfers uit de CSR zijn ook berekening gedaan voor het bepalen van de relatieve risico, inclusief de bijhorende betrouwbaarheidsinterval (95% BI) en de p-waarden. Deze berekenende getallen moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd omdat de studie niet hiervoor is gepowerd.

In het artikel van Maurer is gerapporteerd over relevante verschillen in subgroepen. Daarom is bij deze beoordeling ook gezocht naar relevante gegevens hierover in de CSR.



Bron: Maurer et al NEJM 2018.¹⁸

Mortaliteit ongeacht oorzaak (cruciale uitkomst) en mortaliteit door cardiovasculaire gebeurtenissen (belangrijke uitkomst)

Sterfte ingedeeld naar subgroep (dosering van 80 mg/dag) na 30 maanden behandeling. Bron: CSR van de ATTR-ACT studie. Tabel 14.2 op pagina 385/ 8328. ITT analyse set.¹⁹

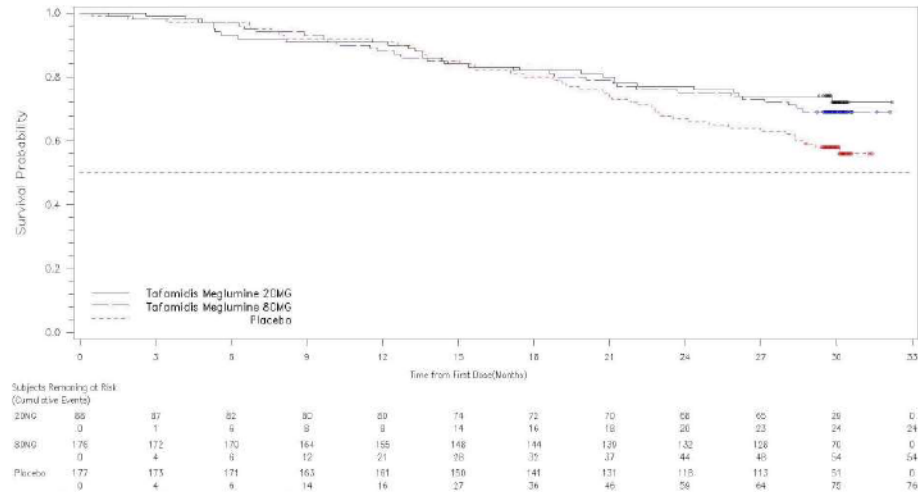
Mortaliteit (subgroep dosering)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag N=176	Placebo N=177	
Totale sterfte [1]; n(%)	49 (27,8)	72 (40,7)	RR 0,69; 95%BI: 0,51 tot 0,92; p=0,0123
CV-gerelateerde sterfte; n(%)	36 (20,5)	50 (28,2)	RR 0,70; 95%BI: 0,48 tot 1,02; p=0,0650

[1] Sterfgevallen (overlijden geregistreerd in CRF) tot 30 maanden na randomisatie worden geteld.

In de onderzochte populatie is een behandeling van 30 maanden met tafamidis meglumine geassocieerd met een lagere kans op sterfte. In de subgroep die behandeld is met tafamidis meglumine 80 mg/dag waren in totaal 49/176 (27,8%) mensen overleden (sterfte ongeacht oorzaak; ITT populatie), in de placebogroep waren dat er significant meer (72/177; 40,7%). Harttransplantatie (en gecombineerde hart- en andere orgaantransplantatie) of implantatie van *cardiac device* worden gerekend als dood.

Full Clinical Study Report
Protocol B3461028

Figure 15. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality^a by Dose (ITT Analysis Set)



Source: Figure 14.2.5.3.3

Abbreviation: ITT = intent-to-treat.

a. Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device, are handled in the same manner as death.

Bron: CSR Figuur 15.¹⁹

Uit de Kaplan-Meier plot is te zien dat het gunstige effect van tafamidis meglumine op overleving tot maand 18 niet wordt waargenomen.

Het gunstige effect van tafamidis op de overleving wat geldt voor patiënten met NYHA klasse I/II lijkt niet op te gaan in de subgroep van patiënten met NYHA klasse III.

Sterfte ingedeeld naar subgroep (tafamidis meglumine 80 mg/dag bij patiënten met NYHA klasse III) na 30 maanden behandeling.

Bron: CSR van de ATTR-ACT studie (tabel 14.2 pagina 387/8328; ITT analyse set).¹⁹

Mortaliteit (subgroep NYHA klasse III)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag N=55	Placebo N=63	
Totale sterfte [1]; n(%)	29 (52,7)	39 (61,9)	RR* 0,85; 95%BI: 0,62 tot 1,17; p=0,3203
CV-gerelateerde sterfte; n(%)	26 (47,3)	30 (47,6)	RR 0,99; 95%BI: 0,68 tot 1,45; p=0,9700

[1] Sterfgevallen (overlijden geregistreerd in CRF) tot 30 maanden na randomisatie worden geteld.
*: de relatieve risico (RR) en bijhorende betrouwbaarheidsinterval (BI) en p-waarde zijn berekend aan de hand van de gegeven cijfers.

In tegenstelling tot de totale populatie van patiënten met ATTR-CM leidt een behandeling met tafamidis in het cohort van patiënten met NYHA klasse III niet tot een voordeel in overleving, zeker niet voor cardiovasculair gerelateerde sterftegevallen. Het aantal patiënten in deze subgroep is klein, dit resulteert in meer onzekerheid rondom de effectschatter.

Sterfte ongeacht oorzaak ingedeeld naar subgroep (TTR genotype) na 30 maanden

behandeling (tafamidis meglumine 80 mg/dag).

Bron: aanvullende analyse uitgevoerd van Pfizer op basis van CSR van de ATTR-ACT studie.

Mortaliteit ongeacht oorzaak (subgroep TTR genotype)	tafamidis meglumine 80 mg/dag	Placebo
Mortaliteit; TTR genotype=variant:		
- n/N (%)	19/42 (45,2)	27/43 (62,8)
- versus placebo	HR 0,61; 95%BI: 0,34 tot 1,11; p=0,1038	
Mortaliteit; TTR genotype=wilde type:		
- n/N (%)	35/134 (26,1)	49/134 (36,6)
- versus placebo	HR 0,76; 95%BI: 0,49 tot 1,17; p=0,2075	

Zowel bij de subgroep met de erfelijke vorm van transthyretineamyloïdose (variant) als bij de subgroep met verworven vorm (wild type) is een lager kans op sterfte gemeten na een behandeling met tafamidis in vergelijking met placebo. Het verschil is echter niet statistisch significant. Een verklaring kan zijn dat de onderzochte patiënten aantallen klein zijn, de studie is niet hiervoor gepowerd.

Samenvattend

- In de totale groep patiënten met ATTR-CM die behandeld is met tafamidis meglumine (20 of 80 mg per dag) gedurende 30 maanden is een overlevingsvoordeel gemeten.
- Volgens de CSR is sterfte ongeacht oorzaak bij de groep van 80 mg/dag 27,8%, bij de placebo groep is dat 40,7%. Dit verschil is statistisch significant: HR 0,69 [95%BI: 0,49 tot 0,98]; p=0,0378.
- Dit betekent dat door de behandeling gemiddeld 128 minder sterftegevallen per 1000 patiënten zullen zijn (95%BI: van 200 minder tot 32 minder). Dit kan beschouwd worden als een klinisch relevant effect.
- Het gunstige effect van tafamidis meglumine op mortaliteit kan pas worden waargenomen na 18 maanden.
- Het effect van tafamidis meglumine 80 mg/dag op CV-gerelateerde sterfte is 20,5%, bij de placebogroep is dat 28,2%. Dit verschil is kleiner dan bij de totale sterfte.
- In het cohort van patiënten met NYHA klasse III kan dit gunstige effect van tafamidis minder goed worden waargenomen. Sterfte ongeacht oorzaak is 52,8% (tafamidis 80 mg/dag) versus 61,9% (placebo). Voor cardiovasculair-gerelateerde sterfte is het verschil bijna nihil: 47,3% versus 47,6%. Gegevens over patiënten met NYHA klasse IV ontbreken omdat deze patiënt niet mogen deelnemen aan de studie. Het is de vraag of de groep die een ernstige ziekte heeft (NYHA klasse III of IV) een voordeel heeft in overleving.

Gradeconclusie:

Uit het beschikbare onderzoek kunnen we concluderen dat behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag bij patiënten met ATTR-CM waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ongeacht oorzaak in vergelijking met placebo; er zijn beperkingen in dat onderzoek. [redelijke kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid].

Dit mogelijk klinisch relevant effect werd echter niet waargenomen in een subgroep van het cohort met patiënten met NYHA klasse III.

3.3.2

Ziekenhuisopname door cardiovasculaire events

Zoals hierboven beschreven is cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuisopname (een cruciale uitkomstmaat) onderdeel van de gecombineerde eindpunt. Een behandeling van 30 maanden met tafamidis meglumine is geassocieerd met een lager percentage van cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames in vergelijking met placebo. In het ATTR-ACT onderzoek waren 138/264 (52,3%) mensen die behandeld waren met tafamidis meglumine (gepooled) opgenomen in ziekenhuis door een cardiovasculaire gebeurtenis en 107/177 (60,5%) mensen uit de placebo groep. De relatieve risk ratio is 0,68 (0,48 per jaar versus 0,70 per jaar; 95%BI: 0,56-0,81).¹⁸

Analyse in de CSR van de ATTR-ACT studie over CV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij de subgroep die behandeld is met 80 mg tafamidis meglumine per dag laat het volgende beeld zien.

Bron: CSR van ATTR-ACT studie. Tabel 14.2.2.2 en Tabel 19 (ITT analyse set).¹⁹

CV-gerelateerde ziekenhuisopname (subgroep dosering)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag N=176	Placebo N=177
Aantal mensen met CV-gerelateerde ziekenhuisopname; n (%)	96 (54,5)	107 (60,5)
	RR* 0,90; 95%BI: 0,75 tot 1,08; p=0,2628	
Frequentie van CV-gerelateerde ziekenhuisopname per jaar [1]; gemiddeld (SD)	1,01 (2,36)	0,89 (1,20)
Frequentie van CV-gerelateerde hospitalisatie	0,49 95%BI: 0,42 tot 0,57	0,70 95%BI: 0,62 tot 0,80
Relatieve risk ratio (tafamidis versus placebo)	0,70 95%BI: 0,57 tot 0,85; p=0,0005	
<p>[1] CV-gerelateerde ziekenhuisopnames per jaar worden berekend als (aantal CV-gerelateerde ziekenhuisopnames van de proefpersoon) / (duur van studie in jaren). Data zijn overgenomen uit CSR. Opmerking: onderliggende cijfers voor de berekening van de frequentie en RRR ontbreken.</p> <p>*: de relatieve risico (RR) en bijhorende betrouwbaarheidsinterval (BI) en p-waarde zijn berekend aan de hand van de gegeven cijfers (in dit geval 96/176 versus 107/177).</p>		

De subgroep met 80 mg tafamidis per dag heeft een iets lagere kans op CV-gerelateerde ziekenhuisopname dan de placebo groep, maar het verschil is niet statistisch significant (54,5% versus 60,5%; RR 0,90; 95%BI: 0,75 tot 1,08; p=0,26) (58 patiënten minder per 1000; 95%BI: van 149 minder tot 48 meer; zie GRADE evidence profiel). Gezien de spreiding van het effect kan een behandeling met 80 mg tafamidis leiden tot een lager aantal patiënten met een CV-gerelateerde ziekenhuisopname, maar er is ook een kans dat er meer patiënten in de tafamidis groep worden opgenomen in vergelijking met de placebo groep.

Uit de analyse in de CSR blijkt verder dat het verschil in de frequentie van CV-gerelateerde ziekenhuisopname (berekend via Poisson regressie analyse) tussen de 80 mg groep en de placebogroep statistisch significant is. De relatieve risk ratio van 80 mg tafamidis t.o.v. placebo is 0,70 (95%BI: 0,57 tot 0,85; p=0,0005). Door het ontbreken van brondata en de complexiteit van de berekeningen kunnen wij deze data niet toetsen.

Net als bij mortaliteit lijkt het eventuele gunstige effect van tafamidis op minder CV-gerelateerde ziekenhuisopnames niet op te gaan in de subgroep van patiënten NYHA

klasse III. De volgende aanvullende gegevens over de subgroep van patiënten met NYHA klasse III die behandeld waren met 80 mg tafamidis meglumine per dag zijn door de aanvrager aangeleverd.

Bron: aanvullende analyse uitgevoerd door Pfizer voor de subgroep met NYHA klasse III op basis van de CSR van de ATTR-ACT studie.

Ziekenhuisopname (subgroep NYHA klasse III)	tafamidis meglumine 80 mg/dag N=55	Placebo N=63
Aantal mensen met CV-gerelateerde ziekenhuisopname; n (%)	43 (78,2)	37 (58,7%)
RR: 1,33; 95% BI: 1,04 tot 1,71; p=0,0247		

Deze resultaten laten juist zien dat een behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag bij patiënten met NYHA klasse III gepaard gaat met een significant hogere kans op CV-gerelateerde ziekenhuisopname ten opzichte van placebo.

In de subgroep van TTR genotypen laat de aanvrager de volgende data zien.

Bron: aanvullende analyse uitgevoerd door Pfizer op basis van de CSR van de ATTR-ACT studie.

CV-gerelateerde ziekenhuisopname (subgroep TTR genotype)	tafamidis meglumine 80 mg/dag	Placebo
TTR genotype=variant:		
- n/N (%)	31/42 (73,8)	26/43 (60,5)
- versus placebo	RR 1,22; 95%BI: 0,90 tot 1,65; p=0,1948	
TTR genotype=wilde type:		
- n/N (%)	65/134 (48,5)	81/134 (60,4)
- versus placebo	RR 0,80; 95%BI: 0,64 tot 1,00; p=0,0518	

Uit deze subgroep analyse blijkt dat een behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag bij patiënten met erfelijke ATTR een iets hogere kans op ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaken wordt gemeten. Bij de verworven type is die kans juist iets lager. De verschillen zijn echter niet statistisch significant.

Bij de beschouwing van alle ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak wordt een vergelijkbare beeld gezien als bij CV-gerelateerde ziekenhuisopname. Er is een trend dat er mogelijk minder ziekenhuisopname is in de groep die behandeld is met tafamidis meglumine 80 mg/dag in vergelijking met placebo. Het effect (RR 0,92) is marginaal en niet statistisch significant.

Bron: CSR van de ATTR-ACT studie (tabel 14.2 en tabel 9; ITT analyse set).¹⁹

Ziekenhuisopname ongeacht oorzaak (subgroep dosering)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag N=176	Placebo N=177
Aantal mensen met ziekenhuisopname ongeacht oorzaak [*]; n (%)	125 (71,0)	136 (76,8)
RR 0,92; 95% BI: 0,81 tot 1,05; p=0,2147		
[*] Ziekenhuisopnames waarbij de patiënt tijdens de duur van de studie in een ziekenhuis wordt opgenomen, worden in deze analyse opgenomen; ziekenhuisopnames voorafgaand aan de randomisatiedatum zijn niet inbegrepen. Een patiënt kan worden geteld voor elke categorie ziekenhuisopname.		

Samenvattend

- Bij patiënten met ATTR-CM die 30 maanden zijn behandeld met tafamidis meglumine 80 mg/dag is het aantal mensen met een cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuisopname niet veel verschillend in vergelijking met de groep met placebo. Er waren bij 94/176 (54,5%) tafamidis gebruikers een CV-gerelateerde ziekenhuisopname gerapporteerd, bij de controle placebo groep is dat het geval bij 107/177 (60,5%) patiënten (RR 0,9, n.s.).
- Metingen voor het totale ziekenhuisopname ongeacht oorzaak laat een vergelijkbare beeld zien: 71,0% in de tafamidis groep ten opzichte van 76,8% in de placebogroep.
- In het cohort van patiënten met NYHA klasse III kan het eventuele gunstige effect van tafamidis niet worden waargenomen. In tegendeel, in deze ernstig zieke patiënt gaat een behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag gepaard met een verhoogde kans op CV-gerelateerde ziekenhuisopname (78,2% in de tafamidis groep en 58,7% in de placebo groep; $p=0,02$).
- Over data met betrekking tot de frequentie van CV-gerelateerde hospitalisatie het volgende. Door de complexiteit van deze maat en het ontbreken van onderliggende data is een gefundeerde weging van de getoonde getallen lastig te maken.

Gradeconclusie:

Uit het beschikbare onderzoek kunnen we concluderen dat behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag bij patiënten met ATTR-CM waarschijnlijk resulteert in een vergelijkbare kans op cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopname in vergelijking met placebo; er zijn beperkingen in dat onderzoek. [redelijke kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid].

3.3.3

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is gemeten met de KCCQ-OS score. Een hogere score betekent een beter kwaliteit van leven. In de loop van tijd neemt de kwaliteit van leven af door de aandoening, door behandeling met tafamidis neemt de KCCQ-OS minder snel af.

In de ATTR-ACT studie van Maurer et al hebben de auteurs geconcludeerd: tafamidis verminderde de daling van de KCCQ-OS-score in vergelijking met placebo (13,65; SE $\pm 2,13$; $p < 0,001$), waarbij verschillen voor het eerst werden waargenomen op maand 6.¹⁸

KCCQ-OS van specifieke subgroep van 80 mg/dag [Bron: CSR. Tabel 14.2.4.1.5]¹⁹

KCCQ-OS score (subgroep dosering van 80 mg/dag)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag		Placebo	
	aantal	gemiddeld (SD)	aantal	gemiddeld (SD)
Baseline	176	67,12 (21,29)	177	65,90 (21,74)
t=30 maanden	110	68,76 (21,42)	84	53,83 (24,42)
Vershil binnen de groep (maand 30 minus baseline)		-3,91 (19,29)		-14,64 (21,41)
Vershil tussen de groepen (tafamidis 80 mg versus placebo)	13,48 (2,20) 95%BI: 9,16-17,8; $p < 0,001$			

Een behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag van 30 maanden leidt tot een significante verbetering van de kwaliteit van leven zoals gemeten met KCCQ-OS ten opzichte van placebo. Het gemeten effect van 13,5 punten is klinisch relevant

(MCID: ≥ 5 punten).

Aanvullende analyse in subgroep met NYHA klasse III, analyse door Pfizer op basis van de CSR van de ATTR-ACT studie.

KCCQ-OS score (subgroep met NYHA klasse III)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag		Placebo	
	aantal	gemiddeld (SD)	aantal	gemiddeld (SD)
Baseline	55	51,1 (20,3)	63	52,4 (20,7)
t=30 maanden	20	51,6 (25,0)	20	35,7 (18,7)
Vershil binnen de groep (maand 30 minus baseline)		-15,0 (3,9)		-25,8 (3,6)
Vershil tussen de groepen (tafamidis 80 mg versus placebo)	10,8 95%BI: 0,4 tot 21,2; p=0,0413			

In de subgroep van patiënten met NYHA klasse III (n=20) is het gunstige effect van tafamidis ten opzichte van placebo op de KCCQ-OS score nog steeds aanwezig. Vanaf maand 6 is een statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven gemeten (10,8 punten).

Aanvullende analyse (subgroep genotypen) aangeleverd door Pfizer op basis van de CSR van de ATTR-ACT studie.

KCCQ-OS (subgroep TTR genotype)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag	Placebo
KCCQ-OS score TTR genotype=variant		
- aantal	21	10
- verschil maand 30 versus baseline; gemiddeld (SD)	-8,2 (4,9)	-27,4 (6,2)
- tafamidis versus placebo; gemiddeld verschil	19,1 95% BI: 2,5 tot 35,7; p=0,0238	
KCCQ-OS score TTR genotype=wilde type		
- aantal	89	74
- verschil maand 30 versus baseline; gemiddeld (SD)	-6,4 (1,4)	-18,7 (2,1)
- tafamidis versus placebo; gemiddeld verschil	12,4 95%BI: 7,9 tot 16,9; p<0,0001	

Het gunstige effect van tafamidis 80 mg/dag kan worden waargenomen in beide genotypen. De gemeten toename in kwaliteit van leven is groter bij variant genotype (19,1 punten) dan bij de wilde type (12,4 punten).

Kwaliteit van leven gemeten via de EQ-5D 3L vragenlijst (resultaten hier niet getoond) laten een vergelijkbare beeld zien als de KCCQ vragenlijst.

Samenvattend

Door behandeling met tafamidis meglumine neemt de kwaliteit van leven, zoals gemeten door de ziekte specifieke KCCQ-OS score, minder snel af in vergelijking met placebo. Het gemeten verschil (13,5 punt) is klinisch relevant. Dit gunstige effect wordt vanaf maand 6 gemeten en wordt gezien bij beide genotypen. Ook bij de relatief zieke groep (patiënten met NYHA klasse III) kan het gunstige effect op de kwaliteit van leven worden gemeten, al moeten de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd door het kleine aantal patiënten (n=20).

Gradeconclusie:

Een behandeling met tafamidis 80 mg/dag resulteert in een klinisch relevante verbetering van kwaliteit van leven zoals gemeten door de KCCQ-OS score bij patiënten met ATTR-CM in vergelijking met placebo. [bewijs van hoge kwaliteit].

3.3.4

Verbeteren van loopvermogen (6-MWT en 6-MWD)

De 6-MWT is een meetinstrument om de functionele status van patiënten met bijvoorbeeld chronische hartfalen te kunnen beoordelen. De getallen tonen de afgelegde afstand (in meters) tijdens de 6 minuten looptest.

In de ATTR-ACT studie van Maurer et al. zijn de auteurs tot de conclusie gekomen: Tafamidis verminderde de afname van de gelopen afstand tijdens de 6-MWT in vergelijking met placebo (75,68 meter; SE: ±9,24; p <0,001), waarbij verschillen voor het eerst werden waargenomen op maand 6.¹⁸

Specifieke data over de groep patiënten die behandeld zijn met 80 mg/dag tafamidis meglumine.

Bron: CSR ATTR-ACT studie. Tabel 14.2.3.1.5 (ITT analyse set).¹⁹

6MWT, meters (subgroep dosering)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag		Placebo	
	aantal	gemiddeld (SD)	aantal	gemiddeld (SD)
Baseline	176	344,78 (120,28)	177	353,26 (125,98)
t=30 maanden	101	364,73 (126,08)	70	333,76 (117,46)
Vershil binnen de groep (maand 30 minus baseline)		-31,17 (85,33)		-89,67 (105,16)
Vershil tussen de groepen (tafamidis 80 mg versus placebo)	75,77 (10,08) 95%BI: 55,99 tot 95,55; P<0,001			

Aanvullende analyse (subgroep NYHA klasse III) aangeleverd door Pfizer op basis van de CSR van de ATTR-ACT studie.

6MWT (subgroep NYHA klasse III)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag	Placebo
Gelopen afstand in meters; TTR genotype=variant		
- aantal	17	13
- verschil maand 30 versus baseline; gemiddeld (SD)	-96,5 (16,4)	-140,4 (17,9)
- tafamidis versus placebo; gemiddeld verschil	44,0 95%BI: -4,1 tot 92,0; p=0,0731	

Aanvullende analyse (subgroep genotypen) aangeleverd door Pfizer op basis van de CSR van de ATTR-ACT studie.

6MWT (subgroep TTR genotype)	Tafamidis mgelumine 80 mg/dag	Placebo
Gelopen afstand in meters; TTR genotype=variant		
- aantal	17	8
- verschil maand 30 versus baseline; gemiddeld (SD)	-75,2 (19,7)	-163,4 (26,5)
- tafamidis versus placebo; gemiddeld verschil	88,2 95%BI: 23,0 tot 153,5; p=0,0081	
Gelopen afstand in meters; TTR genotype=wilde type		

- aantal	84	62
- verschil maand 30 versus baseline; gemiddeld (SD)	-43,3 (8,7)	-123,0 (12,4)
- tafamidis versus placebo; gemiddeld verschil	79,6 95%BI: 56,5 tot 102,8; p<0,0001	

Een behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag van 30 maanden leidt tot een klinisch relevante verbetering in het loopvermogen zoals gemeten met de 6MWT ten opzichte van placebo.

Samenvattend

Door de behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag wordt de achteruitgang in het loopvermogen vertraagd in vergelijking met placebo. Dit gunstige effect wordt voor het eerst gemeten op maand 6. Dit gunstige effect wordt ook gezien bij beide genotypen. In de subgroep van patiënten met NYHA klasse III is het behandelingseffect tussen tafamidis en placebo niet statistisch significant. Door het beperkt aantal patiënten (n=17 resp. n=13) moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Gradeconclusie

Een behandeling met tafamidis resulteert in een klinisch relevante verbetering in het loopvermogen bij patiënten met ATTR-CM in vergelijking met placebo. [bewijs van hoge kwaliteit].

3.3.5

Interacties

In de studie van Maurer et al. is ook gerapporteerd over interacties van subgroepen.¹⁸ De p-waarden voor interactie voor TTR-genotype is 0,79 en 0,11 (respectievelijk voor sterfte en voor cardiovasculaire hospitalisatie). P-waarde voor interactie voor NYHA classificatie op baseline is 0,22 respectievelijk <0,001. Dit houdt in dat er een significante effectmodificatie aanwezig is bij subgroepen en dat de gevonden resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden. Specifieke onderzoeksgegevens voor de subgroepen zijn nodig.

3.4

Ongunstige effecten

Voor de registratie zijn veiligheidsgegevens geanalyseerd van 176 patiënten met ATTR-CM die 80 mg (toegediend als 4 capsules van 20 mg) tafamidis meglumine dagelijks gebruiken gedurende 30 maanden.

De frequentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met 80 mg tafamidis meglumine was over het algemeen hetzelfde en vergelijkbaar met placebo.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met tafamidis meglumine 80 mg in vergelijking met placebo: flatulentie [8 patiënten (4,5%) versus 3 patiënten (1,7%)] en leverfunctietestwaarden verhoogd [6 patiënten (3,4%) versus 2 patiënten (1,1%)]. Een causaal verband is niet vastgesteld.²

Tabel 2: Ongunstige effecten van tafamidis meglumine vergeleken met placebo bij patiënten met ATTR-CM in de ATTR-ACT studie (dossier Pfizer; CSR van ATTR-ACT-studie).¹⁹

	Tafamidis meglumine 80 mg/dag	Placebo
Hartfalen	26,1%	33,9%
Vallen	24,4%	23,2%
Dyspnoe	16,5%	31,1%
Duizeligheid	<15%	20,9%
Congestief hartfalen	<15%	18,6%
Perifeer oedeem	17,0%	17,5%
Atriumfibrilleren	19,9%	18,6%
Hoesten	<15%	16,9%
Vermoeidheid	16,5%	18,6%
Obstipatie	<15%	16,9%
Pijn in extremiteit	15,3%	<15%
Diarree	<15%	22,0%
Misselijkheid	<15%	20,3%
Pleurale effusie	<15%	18,1%
Vochtoverlast	<15%	16,4%
Acuut nier schade	<15%	16,4%
Jicht	<15%	16,4%
Urineweginfectie	<15%	15,3%

Veiligheidsgegevens voor 61 mg tafamidis vrije zuur waren bij de registratie niet beschikbaar omdat deze formulering (nog) niet is geëvalueerd in het dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde fase 3-onderzoek.²

Volgens de aanvrager zijn uit de uit de extensiestudie van de ATTR-ACT veiligheidsdata van de 61 mg dosering van 715 patiënten (gemiddelde behandelingsduur 184 dagen) bekend. Hierbij zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd, wanneer de 61 mg tafamidis vrije zuur werd vergeleken met de 80 mg tafamidis meglumine. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met placebo. [Niet gepubliceerde data. Bron: dossier Pfizer].

Discussie:

Over het algemeen werd tafamidis in alle klinische onderzoeken goed verdragen. In de ATTR-ACT-studie waren de bijwerkingen vergelijkbaar (zowel incidentie als type) tussen de tafamidis-groep en placebo-groep. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard. Eerder gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten met ATTR-PN, zoals diarree en urineweginfectie, kwamen in de tafamidis-groep minder vaak voor dan in de placebogroep in de ATTR-ACT-studie bij patiënten met cardiomyopathie.

Het risico op gecorrigeerde QT (QTc) -verlenging werd ook geëvalueerd in een onderzoek met 42 gezonde personen.²⁷ Hierbij is geen verlengd QTc-interval vonden bij een supra-therapeutische, enkelvoudige dosis van 400 mg tafamidis. Theoretisch kan tafamidis de serumconcentraties van totaal thyroxine verlagen, maar er is geen overeenkomstige verandering in het schildklier stimulerend hormoon gemeld. Tot dusver zijn er geen klinische bevindingen waargenomen die consistent zijn met hypothyreoïdie bij patiënten die tafamidis gebruiken.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Gedetailleerd informatie over het staken van de behandeling door bijwerkingen is te vinden in de volledige klinische rapport (CSR) van de ATTR-ACT studie.¹⁹

Full Clinical Study Report
Protocol B3461028

Table 4. Discontinuations From Study (All Randomized)

	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)	Pooled Tafamidis (N=264) n (%)	Placebo (N=177) n (%)	Total ^c (N=441) n (%)
Discontinuations:					
Discontinuations ^a	23 (26.1)	51 (29.0)	74 (28.0)	81 (45.8)	155 (35.1)
Subject died	14 (15.9)	25 (14.2)	39 (14.8)	38 (21.5)	77 (17.5)
Protocol violation	0	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.5)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
No longer willing to participate in study	8 (9.1)	17 (9.7)	25 (9.5)	37 (20.9)	62 (14.1)
Other	1 (1.1)	7 (4.0)	8 (3.0)	5 (2.8)	13 (2.9)
Organ Transplantation	1 (1.1)	5 (2.8)	6 (2.3)	5 (2.8)	11 (2.5)
Cardiac Mechanical Assist Device Implantation	0	2 (1.1)	2 (0.8)	0	2 (0.5)
Discontinuation due to Adverse Events ^b	5 (5.7)	12 (6.8)	17 (6.4)	11 (6.2)	28 (6.3)
Related to study treatment	0	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
Not related to study treatment	5 (5.7)	11 (6.3)	16 (6.1)	9 (5.1)	25 (5.7)
Total Discontinuations	28 (31.8)	63 (35.8)	91 (34.5)	92 (52.0)	183 (41.5)
Summary of Deaths:					
Deaths during Study Period	14 (15.9)	25 (14.2)	39 (14.8)	38 (21.5)	77 (17.5)
Variant	7/21 (33.3)	7/42 (16.7)	14/63 (22.2)	14/43 (32.6)	28/106 (26.4)
Wild-type	7/67 (10.4)	18/134 (13.4)	25/201 (12.4)	24/134 (17.9)	49/335 (14.6)
Deaths during Follow-up period ^d	9 (10.2)	24 (13.6)	33 (12.5)	34 (19.2)	67 (15.2)
Variant	3/21 (14.3)	9/42 (21.4)	12/63 (19.0)	12/43 (27.9)	24/106 (22.6)
Wild-type	6/67 (9.0)	15/134 (11.2)	21/201 (10.4)	22/134 (16.4)	43/335 (12.8)
Reason for Death (Notice of Death Form)					
Disease Under Study	17 (19.3)	28 (15.9)	45 (17.0)	49 (27.7)	94 (21.3)
Unknown	1 (1.1)	4 (2.3)	5 (1.9)	3 (1.7)	8 (1.8)
Other	5 (5.7)	17 (9.7)	22 (8.3)	20 (11.3)	42 (9.5)

Source: Table 14.1.1.2 and Table 14.1.1.2.1
Abbreviations; n = number of subjects.

Notes: Discontinued status is determined from the subject summary page at the end of treatment. Percentages are based on the all randomized subjects except for deaths under Variant and Wild-type. The Percentages for deaths under Variant and Wild-type based on number of subject in that category.

- All assessments where the relation to study drug was not defined.
- Relationship is determined by investigator's assessment of relationship to study treatment on the adverse event CRF page. It includes all subjects who died or had transplantation or cardiac mechanical assist device.
- Total = pooled tafamidis + placebo.
- Information captured after discontinuation through 30 month follow-up period.

Uit: CSR ATTR-ACT studie. Rapport datum 28 augustus 2018. Tabel 4 op pagina 85/8328.¹⁹

Hieronder wordt het aantal mensen die de behandeling met tafamidis meglumine 80 mg/dag staken door ongunstige bijwerking (exclusief sterfte) per subgroep weergegeven. De percentages stakers tussen de verschillende groepen zijn niet wezenlijk anders en schommelen rond 6%.

	Tafamidis meglumine 80 mg/dag N=176	Placebo N=177	Totaal N=441
Staken door ongunstige effecten excl. sterfte; n (%)	12 (6,8)	11 (6,2)	28 (6,3)
Totaal aantal stakers; n(%)	63 (35,8)	92(52,0)	183(41,5)

Het totale aantal stakers (uitval percentages) is hoog te noemen: bij de interventiegroep is dat 36% en in de controlegroep heeft 42% van de patiënten de studie van 30 maanden niet afgerond. Het grootste deel hiervan is door sterfte.

Gradeconclusie:

Het risico op staken van de behandeling van tafamidis door ernstige ongunstige effecten is waarschijnlijk net zo laag als met placebo. [Redelijke kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid].

3.5

Ervaring

De ervaring met tafamidis is weergegeven in tabel 3. In de klinische studie wordt in de eerste 30 maanden tafamidis meglumine (20 mg capsules) gebruikt als studie medicatie, tafamidis vrije zuur (61 mg capsules) is daar niet gebruikt. Pas bij de tweede extensie (extended LTE fase; vanaf maand 38) werd tafamidis 61 mg capsules voor het eerst als studiemedicatie toegepast. Ervaring met tafamidis vrije zuur 61 mg capsules is daarom zeer beperkt.

Tabel 3: Ervaring met tafamidis 61 mg capsules

	<i>tafamidis vrije zuur 61 mg</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/ 20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.² In deze paragraaf Zorginstituut Nederland alleen de belangrijkste aspecten in toepasbaarheid van tafamidis.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of hulpstof(fen).

Specifieke groepen

- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling.
- Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van tafamidis meglumine na levertransplantatie, dient het gebruik van tafamidis bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan, te worden gestaakt.

Geneesmiddelen interacties

In een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek dat tafamidis het cytochroom-P (CYP) 450-enzym CYP3A4 niet induceert of remt.

Ook bleek uit in vitro gegevens dat tafamidis de cytochroom-P450-enzymen CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 niet significant remt.

In vitro onderzoeken suggereren dat tafamidis bij klinisch relevante concentraties waarschijnlijk geen geneesmiddelinteracties veroorzaakt met substraten van uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT), P-gp-transporters of organisch anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en 1B3).

In vitro remt tafamidis echter de efflux-transporter breast cancer resisting protein (BCRP - het borstkankerresistent eiwit) met inhibitory concentration 50% (IC50) =1,16 µM en kan geneesmiddelinteracties veroorzaken bij klinisch relevante concentraties met substraten van dit transportsysteem (zoals methotrexaat,

rosuvastatine, imatinib). Op dezelfde wijze remt tafamidis de opnametransporters OAT1 en OAT3 (organisch anion-transporters) met respectievelijk $IC_{50}=2,9 \mu M$ en $IC_{50}=2,36 \mu M$ en kan bij klinisch relevante concentraties geneesmiddelinteracties veroorzaken met substraten van deze transporters, zoals NSAID's, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexaat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine en zalcitabine).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd om het effect van andere geneesmiddelen op tafamidis te beoordelen.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van tafamidis capsule is weergegeven in tabel 4.

Dit middel wordt een maal per dag (1 capsule) oraal toegediend. De zachte capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden fijngemaakt of doorgesneden.

Tabel 4: Gebruiksgemak van tafamidis vrije zuur 61 mg capsule

<i>tafamidis vrije zuur 61 mg</i>	
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Een maal per dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Algemene punten:

- Bij deze beoordeling wordt om een vergoeding gevraagd voor Vyndaqel® 61 mg capsules (tafamidis vrije zuur). De effectiviteit van tafamidis vrije zuur bij patiënten met ATTR-CM is niet onderzocht in een klinische studie. Het is aangetoond dat 80 mg tafamidis meglumine bio-equivalent is met 61 mg tafamidis vrije zuur.
- De resultaten die in het artikel van Maurer et al. zijn getoond (ATTR-ACT studie) betreffen gepoolde data. Hierbij zijn resultaten van beide onderzoekarmen met studiemedicatie (tafamidis meglumine 20 mg/dag en tafamidis meglumine 80 mg/dag) samengevoegd. Dit terwijl de dosering met 20 mg niet is goedgekeurd door de registratieautoriteit voor de behandeling van ATTR-CM.
- Om toch data uit de subgroep van tafamidis meglumine 80 mg/dag te kunnen verkrijgen is gebruik gemaakt van gegevens uit het klinische studie rapport van de ATTR-ACT studie. Daarnaast heeft de aanvrager aanvullende analyses uitgevoerd. Deze (niet gepubliceerde) data heeft geen *peer-reviewed process* doorlopen zoals bij een publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift. De aantallen zijn klein en de studie is ook niet gepowerd voor subgroep analyses. Beter getoetste data die antwoord kunnen geven op de vraagstelling zijn op dit moment helaas niet beschikbaar.
- Het primaire eindpunt in de RCT (ATTR-ACT studie) is een gecombineerde eindpunt volgens de Finkelstein-Schoenfeld methode. Hierbij vergelijkt men iedere patiënt met de nieuwe behandeling met een patiënt met een standaardbehandeling, waarbij elke keer wordt vastgesteld wie 'wint'. Deze gematchte paren betreffen echter geen onafhankelijke vergelijkingen. Verder is deze studie ook niet gepowerd voor een statistisch toetsing van de onderliggende parameters.
- De claim van de registratiehouder omvat volwassen patiënten met ATTR-CM en NYHA klasse I-III. Ernstig zieke patiënten zoals patiënten met NYHA klasse IV is uitgesloten van deelname aan de studie, voor deze groep ontbreekt onderzoeksgegevens.

Bespreking van gevonden resultaten

- Volgens de CSR van de fase 3 studie (ATTR-ACT onderzoek) is sterfte ongeacht oorzaak bij de groep die behandeld is met tafamidis meglumine 80 mg/dag gedurende 30 maanden 27,8%, bij de placebo groep is dat 40,7%. Het verschil is statistisch significant gebleken (HR 0,69 [95%BI: 0,49 tot 0,98]; p=0,0378).
- Dit betekent dat door de behandeling gemiddeld 128 minder sterftegevallen per 1000 patiënten zullen zijn (95% betrouwbaarheidsinterval: van 200 minder tot 32 minder). Dit gunstige effect op de mortaliteit kan pas worden waargenomen na 18 maanden.
- In het klinisch onderzoek is het cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames tussen de interventiegroep en de placebogroep (in kleine mate maar) niet significant verschillend. In de groep die tafamidis meglumine 80 mg/dag is deze percentage 54,5%, bij de placebogroep is dat 60,5% (relatieve risico 0,9; p=0,26).
- Door de behandeling met tafamidis treedt achteruitgang in loopvermogen minder snel op in vergelijking met de placebo groep. Dit gaat gepaard met een

significante verbetering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de KCCQ-OS. Deze gunstige effecten worden voor het eerst gemeten na 6 maanden behandelen.

- Bij patiënten met NYHA klasse III die behandeld worden met tafamidis meglumine 80 mg/dag is niet minder maar juist vaker een geval van CV-gerelateerde ziekenhuisopname gerapporteerd. De aanvrager verklaart deze toename van hospitalisatie door een langere levensduur van de patiënt. Of deze patiënten netto gezondheidswinst zullen hebben door de behandeling (langer leven maar meer ziekenhuisopnames) is twijfelachtig.
- De NYHA classificatie geeft de ernst van hartfalen weer en kan veranderen tijdens de ziekte. Voordat een nieuwe behandeling (bijvoorbeeld met tafamidis) wordt gestart dient de patiënt eerst optimaal te zijn behandeld met de standaardbehandeling. Patiënten die na een optimale voorbehandeling verbeteren naar klasse II zullen naar verwachting ook gebaat zijn met een behandeling met tafamidis. In bepaalde exploratieve subgroep analyse is aangetoond dat er sprake is van significante interactie en effectmodificatie.
- Als er een gunstige effect optreedt dan kan dit pas worden gemeten na 6-18 maanden, afhankelijk van de uitkomstmaat. Dit betekent dat patiënten met een korte levensverwachting (van bijvoorbeeld 1 jaar) niet of nauwelijks kunnen profiteren van eventuele voordelen van de behandeling.
- Ongunstige effecten die tijdens de behandeling met tafamidis optraden waren over het algemeen licht tot matig van ernst en kwamen niet vaker voor dan bij placebo.
- De uitvalspercentage in de RCT is hoog te noemen. Bijna de helft van de deelnemers hebben de studie van 30 maanden niet afgerond. Voor een deel is dat te verklaren door de aandoening zelf die een hoge kans op sterfte met zich meebrengt.
- Een behandeling met tafamidis voorkomt het uiteenvallen van de TTR tetrameer. Tijdig inzet van deze behandeling, zeker bij een patiënt met beginnende ziekte, is beter. Echter, bij NYHA klasse I heeft die persoon nog geen klachten en komt hij daarom nog niet in beeld voor een behandeling. Pas als een patiënt met klachten zich meldt bij een arts (vaak met NYHA klasse II of III), de juiste diagnose (ATTR-CM) wordt gesteld, komt deze patiënt in aanmerking voor een behandeling met tafamidis.
- Patiënten die een hart- of lever transplantatie hebben ondergaan zijn uitgesloten van deelname aan de studie. Het is dus niet bekend of een patiënt met TTR-amyloidose na transplantatie gebaat zou zijn met een behandeling met tafamidis.

4.2 Eindconclusie

Bij de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloidose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie ATTR-CM én NYHA klasse I of klasse II heeft het toepassen van tafamidis meglumine 80 mg (overeenkomend met 61 mg tafamidis vrije zuur) per dag een meerwaarde ten opzichte van placebo. De meerwaarde bestaat uit een kleinere kans op sterfte en een betere kwaliteit van leven. Voor patiënten met ATTR-CM die ondanks een optimale behandeling met standaardtherapie NYHA klasse III behoudt, heeft het toepassen van tafamidis meglumine 80 mg per dag een minderwaarde ten opzichte van placebo, de behandeling met tafamidis is geassocieerd met meer kans op cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Huidig advies

In gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek is aangetoond dat tafamidis superieur is aan placebo bij de behandeling van volwassen patiënten met systemische transthyretine-amyloïdose en stadium 1 symptomatische polyneuropathie om perifere neurologische stoornissen te vertragen. Tafamidis[meglumine] vertraagt de ziekteprogressie en is geen alternatief voor een levertransplantatie.²¹

5.2 Nieuw advies

In gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek is aangetoond dat tafamidis *meglumine* [20 mg] superieur is aan placebo bij de behandeling van volwassen patiënten met systemische transthyretine-amyloïdose en stadium 1 symptomatische polyneuropathie om perifere neurologische stoornissen te vertragen. Tafamidis *meglumine* vertraagt de ziekteprogressie en is geen alternatief voor een levertransplantatie.

Bij de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie ATTR-CM én NYHA klasse I of klasse II is in de studie aangetoond dat tafamidis meglumine 80 mg (overeenkomend met 61 mg tafamidis vrije zuur) geassocieerd is met een lager kans op sterfte en een betere kwaliteit van leven in vergelijking met placebo.

Een behandeling die naar verwachting korter zal duren dan 6 maanden is weinig zinvol, de gunstige effecten kunnen pas worden gemeten na 6-18 maanden.

Bij patiënten die ondanks een optimale behandeling met standaardtherapie NYHA klasse III heeft, gaat het toepassen van tafamidis in de studie gepaard met een hogere kans op cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopname in vergelijking met placebo.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en in de Cochrane Library op 1 mei 2020.

PubMed

- Gebruikte zoektermen: transthyretin AND ("cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR cardiomyopath* OR ATTR-CM) AND tafamidis.
- Deze search leverde 65 hits op
- Hiervan voldeed 1 publicatie aan de inclusiecriteria: een fase 3 studie (ATTR-ACT studie) van Maurer et al 2018.
- Een drietal fase 2 studies (alleen 20 mg tafamidis meglumine) worden slechts gebruikt als secundair bewijs (Cortese, Maurer 2015 en Damy) omdat de dosering niet overeenkomt met de PICO.

Cochrane Library

- Gebruikte zoektermen "transthyretin" and cardiomyopath* and tafamidis)
- Deze search heeft geleid tot 28 hits.
- Hierin zitten geen nieuwe klinische studies die niet voorkwamen in de PubMed search.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
ATTR-ACT studie [¹⁸] (NCT01994889) Fase 3 RCT, 30 maanden	441	Volwassen patiënten met wtATTR of mATTR en NYHA 1,2 of 3	Tafamidis meglumine 1dd 1X20 mg of tafamidis meglumine 1dd 4X20 mg of placebo	1 ^e : gecombineerde uitkomst volgens FS methode (Mortaliteit ongeacht de oorzaak én frequentie cardiovasculaire ziekenhuisopnames 2 ^e : -Mortaliteit ongeacht de oorzaak -Frequentie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames -Cardiovasculaire mortaliteit -6-MWT -KCCQ-OS TTR-stabilisatie na 1 maand	Gepoold data (20 mg en 80 mg) Hoge % uitval Extensie studie in uitvoer/ in planning

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Park 2019 [22]	Algemene beschouwing
Buxbaum 2019 [23]	Algemene beschouwing
Manion 2019 [24]	Communicatie over publicatie van Maurer [18]
Maurer 2019 [25]	Repliek van auteur op commentaren Manion
Maurer 2019 [10]	Studie design van de ATTR-ACT studie
Cortese 2016 [26]	Voldoet niet aan PICO: dit is een observationele studie met 20 mg tafamidis meglumine alleen).
Klamerus 2015 [27]	Voldoet niet aan PICO: veiligheid na een eenmalige supra maximale dosering van 400 mg tafamidis (QTc study))
Maurer 2015 [28]	Voldoet niet aan PICO: dit is een fase 2 studie met 20 mg tafamidis meglumine alleen)
Castaño 2015 [29]	Natuurlijk beloop van de ziekte
Damy 2015 [30]	Voldoet niet aan PICO: dit is een fase 2 open label studie met 20 mg tafamidis meglumine alleen.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA [¹]	12-12-2019	European Public Assessment Report (EPAR) Vindaqel 61 mg (tafamidis)
EMA [²]	12-2019	Samenvatting van de productkenmerken Vindaqel 61 mg (tafamidis)
NHG [⁸]	2010	NHG-Standaard Hartfalen
Orphanet [³¹]	2013	Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians
European Society of Cardiology [³²]	2019	Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
Zorginstituut Nederland [⁶]	2020	Farmacotherapeutisch Kompas

Bijlage 5: Baseline tabel

Belangrijkste baseline kenmerken van de ATTR-ACT studie (ITT Analysis Set) [Bron: Maurer (inclusief supplement; en CSR pagina 97/8328)].^{18 19}

Variabelen	Tafamidis meglumine 20 mg/dag (n=88)	Tafamidis meglumine 80 mg/dag (n=176)	Tafamidis gepoold (n=264)	Placebo (n=177)
Leeftijd in jaar				
- Gemiddeld (SD)	73,3 (7,07)	75,2 (7,24)	74,5 (7,23)	74,1 (6,69)
- Range (Min-max)	51-86	46-88	46-88	51-89
Geslacht is man - n (%)	83 (94,3)	158 (89,8)	241 (91,3)	157 (88,7)
mBMI: gemiddeld (SD) ^a	26,03 (3,66)	26,32 (3,81)	26,22 (3,75)	26,33 (4,28)
Ras is wit - n (%)	75 (85,2)	136 (77,3)	211 (79,9)	146 (82,5)
NYHA classificatie - n (%) ^b				
- NYHA klasse I	8 (9,1)	16 (9,1)	24 (9,1)	13 (7,3)
- NYHA klasse II	57 (64,8)	105 (59,7)	162 (61,4)	101 (57,1)
- NYHA klasse III	23 (26,1)	55 (31,3)	78 (29,5)	63 (35,6)
Baseline Stratification - n (%) ^c				
- NYHA klasse I en II	65 (73,9)	121 (68,8)	186 (70,5)	114 (64,4)
- NYHA klasse III	23 (26,1)	55 (31,3)	78 (29,5)	63 (35,6)
- TTR Genotype = wilde type (verworven)	67 (76,1)	134 (76,1)	201 (76,1)	134 (75,7)
- TTR Genotype = variant (erfelijk)	21 (23,9)	42 (23,9)	63 (23,9)	43 (24,3)
Baseline medicatie - n (%)				
- agentia werkend op het renine- angiotensine systeem	25 (28,4)	44 (25,0)	69 (26,1)	48 (27,1)
- bètablokkers	22 (25,0)	54 (30,7)	76 (28,8)	53 (29,9)
- diuretica	62 (70,5)	113 (64,2)	175 (66,3)	123 (69,5)
- Antitrombotica	33 (37,5)	72 (40,9)	105 (39,8)	72 (40,7)
6-MWT (afgelegd afstand in meters)				
- gemiddeld (SD)	362,09 (123,18)	344,78 (120,28)	350,6 (121,3)	353,26 (125,98)
KCCQ-OS score - gemiddeld (SD)	67,58 (21,61)	67,12 (21,29)	67,3 (21,4)	65,90 (21,74)

^a De *modified BMI* (mBMI) wordt berekend door de *body mass index* [gewicht (kg) / lengte (vierkante meter)] te vermenigvuldigen met serumalbumine-concentratie (g/l).^b NYHA-classificatie: klasse I = zonder beperkingen, II = lichte beperking, III = duidelijke beperking, IV = onvermogen om enige fysieke activiteit uit te oefenen zonder ongemak (NYHA klasse IV geldt als een exclusie criterium voor de studie, deze groep is daarom niet onderzocht).^c Gezien het zeer lage aantal geïncludeerde proefpersonen met een NYHA klasse I bij baseline, werden voor de analyse van de effectiviteit klasse I en klasse II gecombineerd tot 1 groep.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Alle uitkomstmaten, behalve analyse via FS methode (wel kans op bias).

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
ATTR-ACT Maurer	+	+	+	+	+	+	+

Noot: In de RCT zijn ook patiënten onderzocht die behandeld zijn met 20 mg tafamidis meglumine per dag (geen onderdeel van deze beoordeling). Dit kan leiden tot incomplete uitkomst data (attrition bias). Omdat bij de beoordeling de resultaten van 20 mg tafamidis meglumine per dag zijn geëxcludeerd wordt risico op bias niet verwacht.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Vraagstelling: Wat zijn de effecten van tafamidis meglumine 80 mg/dag versus placebo in volwassen patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose én cardiomyopathie (ATTR-CM)?

Setting: RCT, exploratieve subgroep analyse

Literatuur: ATTR-ACT studie¹⁸, inclusief data uit CSR¹⁹

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tafamidis 80 mg	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
sterfte ongeacht oorzaak (follow up: 30 maanden; vastgesteld met: ja/nee; groter getal is slechter (overleden))												
1 ^a	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	49/176 (27.8%)	72/177 (40.7%)	RR 0.68 (0.51 tot 0.92)	128 minder per 1.000 (from 200 minder tot 32 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

ziekenhuis opname door cardiovasculaire oorzaken (follow up: 30 maanden; vastgesteld met: aantal events bij patiënten in leven (groter getal is slechter))

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tafamidis 80 mg	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1 ^a	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^{d,e}	niet gevonden	96/176 (54.5%)	107/177 (60.5%)	RR 0.90 (0.75 tot 1.08)	59 minder per 1.000 (from 149 minder tot 48 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

kwaliteit van leven (follow up: 30 maanden; vastgesteld met: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary (KCCQ-OS; bij patiënten in leven; gemiddeld (sd); kleiner getal is beter (minder verlies QoL); MCID: 5 punten)

1 ^a	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	<u>Tafamidis</u> : 67,12 (21,29) bij baseline vs 68,76 (21,42) na 30 maanden. Verschil: -3,91 (19,29) <u>Placebo</u> : 65,90 (21,74) bij baseline vs 53,83 (24,42) na 30 maanden. Verschil: -14,64 (21,41). Verschil tussen interventie en controlegroep: 13,48 (2,20); 95%BI: 9,16-17,8; p<0,001 in het voordeel van tafamidis.		⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
----------------	------------------------	--------------	---------------------	--------------	--------------	---------------	--	--	--------------	----------

staken van de behandeling door ongunstige effecten, exclusief sterfte (follow up: 30 maanden; vastgesteld met: aantal stakers door bijwerkingen)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tafamidis 80 mg	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig ^f	ernstig ^g	niet gevonden	17/264 (6.4%)	11/177 (6.2%)	RR 1.04 (0.50 tot 2.16)	2 meer per 1.000 (from 31 minder tot 72 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Toelichting

a. In de RCT zijn in totaal 441 patiënten onderzocht. Bij deze beoordeling is slechts een subgroep (2/3 van de totale patiënten) relevant. Data in deze tabel zijn afkomstig uit het dossier van de fabrikant en het klinische studie rapport. Patiënten die behandeld zijn met tafamidis meglumine 20 mg per dag zijn geëxcludeerd.

b. Het relatief effect overschrijdt de default van klinische relevantie grens van 0,75 (grenswaarden 0,75 en 1,25). De getallen die door de aanvrager zijn genoemd (brief van 31 juli 2020 als reactie op het conceptrapport) verschillen van deze data: zij rapporteren 54/176 (tafamidis) resp. 76/177 (placebo) sterfte gevallen. RR 0,715; 95%BI: 0,54 tot 0,95. 123 minder per 1.000 (van 197 minder tot 24 minder). Dit verschil kan niet verklaard worden door het verschil in patiënten die door het gebruiken van de FS methode worden gerekend tot 'overleden' (status na harttransplantatie of na implanteren van *cardiac device*): er missen 8 patiënten in de tafamidis groep en 4 patiënten in de placebo groep. Als al de missende patiënten van de tafamidis groep in het meest ongunstige geval worden toebedeeld in de categorie 'overleden' dan kan dit leiden tot een hogere mortaliteit. Opmerking: wij beschikken helaas niet over data om de HR te berekenen.

c. $p=0,0123$

d. Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens van 1, de interventie kan ook gepaard gaan met meer CV-gerelateerde ziekenhuisopnames (van 149 minder tot 48 meer). Opmerking: wij beschikken helaas niet over data om de HR te berekenen.

e. $p=0,2628$

f. Het gaat hier om alle patiënten die tafamidis hebben gebruikt, dus ook patiënten die behandeld zijn met 20 mg/dag. Onder de aanname dat bij de bijwerking van dit middel niet direct afhankelijk is de gebruikte dosering wordt de kans op indirect bewijs als laag ingeschat.

g. $p=0,9245$

Literatuur

- ¹ EMA. EPAR Vyndaqel® tafamidis 61 mg capsules d.d. 12 December 2019. EMA/3391/2020. Geraadpleegd in mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf
- ² EMA. SPC Vyndaqel® tafamidis 61 mg capsules. Geraadpleegd in mei 2020 via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_nl.pdf
- ³ EMA. Orphan maintenance assessment report Vyndaqel (tafamidis), 17 February 2020 geraadpleegd in mei 2020 via https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf
- ⁴ <https://www.amyloid.nl/>
- ⁵ Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):16-26.
- ⁶ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/hartfalen_c_hronisch
- ⁷ Coelho T, Maurer MS and Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 63-76.
- ⁸ NHG-Standaard Hartfalen (Tweede herziening). Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. *Huisarts Wet* 2010;53(7):368-89.
- ⁹ EMA. 20 July 2017 CPMP/EWP/235/95, Rev.2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure'. Geraadpleegd op 29 april 2020 via https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf
- ¹⁰ Maurer MS, Elliott P, Merlini G et al; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*. 2017 Jun;10(6).
- ¹¹ Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. *Stat Med*. 1999 Jun 15;18(11):1341-54.
- ¹² Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, et al. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):176-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehr352. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21900289. Beschikbaar via <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/2/176/439013>
- ¹³ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283-93. Beschikbaar via [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00206-X/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00206-X/fulltext)
- ¹⁴ Cvoutcomes. <https://www.cvoutcomes.org/>
- ¹⁵ EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related of life. *Health Policy* 1990; 16:199-208. Zie ook: <https://euroqol.org/>
- ¹⁶ Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428-1446.

-
- ¹⁷ Lockwood P, Le V, O’Gorman M, et al. The bioequivalence of tafamidis 61-mg free acid capsules and tafamidis meglumine 4 × 20-mg capsules in healthy volunteers, *Clin Pharm Drug Dev.* 2020;0(0)1-6
- ¹⁸ Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
- ¹⁹ Dossier Pfizer. Full Clinical Study Report Protocol B3461028. A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). Report date: 28 August 2018. Plus aanvullende subgroep analyses aangeleverd op 31 juli 2020.
- ²⁰ Zorginstituut Nederland. Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen. Diemen, 2018. Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/09/09/procedure-beoordeling-extramurale-geneesmiddelen>
- ²¹ Zorginstituut Nederland. 2012. Beoordeling Tafamidis (Vyndaqel®) bij Familiaire transthyretine amyloïdose (ATTR)/stadium 1 symptomatische polyneuropathie. Raadpleegbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/02/27/tafamidis-vyndaqel-bij-familiaire-transthyretine-amyloidose-attr-stadium-1-symptomatische-neuropathie>
- ²² Park J, Egom U, Parker S, et al. Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Ann Pharmacother.* 2020 May;54(5):470-477.
- ²³ Buxbaum JN. Treatment of hereditary and acquired forms of transthyretin amyloidosis in the era of personalized medicine: the role of randomized controlled trials. *Amyloid.* 2019 Jun;26(2):55-65.
- ²⁴ Manion C, Sharma UC. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2019 Jan 10;380(2):196.
- ²⁵ Maurer MS, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2019 Jan 10;380(2):196-197.
- ²⁶ Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol.* 2016 May;263(5):916-924. Erratum in: *J Neurol.* 2016 May;263(5):925-926.
- ²⁷ Klamerus KJ, Watsky E, Moller R, et al. The effect of tafamidis on the QTc interval in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Jun;79(6):918-25.
- ²⁸ Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail.* 2015 May;8(3):519-26.
- ²⁹ Castaño A, Drachman BM, Judge D, et al. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):163-78.
- ³⁰ Damy T, Judge DP, Kristen AV, et al. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30 met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015 Mar;8(2):117-27.
- ³¹ Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 20;8:31.
- ³² Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 May;21(5):553-576.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van tafamidis (Vyndaqel®) voor de indicatie ATTR-CM

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 23 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020008628
Volgnummer	2020016826
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur	dhr. dr. R.H. Ophuis
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Pfizer B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de meerkosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als tafamidis (Vyndaqel®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Het Zorginstituut heeft een meerwaarde geconcludeerd voor volwassen patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose (ATTR-CM) met een New York Heart Association (NYHA) classificatie van I of II.

1.1 Geregistreerde indicatie

In 2011 is tafamidis (capsules van 20mg) geregistreerd voor de behandeling van transthyretine amyloïdose bij volwassen patiënten met een stadium I symptomatische polyneuropathie om perifere neurologische stoornissen te vertragen.¹ Voor deze indicatie wordt tafamidis reeds vergoed.

Sinds 17 februari 2020 is tafamidis (capsules van 61mg) ook geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ATTR-CM.¹ De huidige beoordeling door het Zorginstituut heeft betrekking op de laatstgenoemde indicatie.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat tafamidis alleen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (best ondersteunende zorg) voor volwassen ATTR-CM patiënten met een NYHA-classificatie van I of II. Dit is een beperkte groep binnen de geregistreerde indicatie, zie het farmacotherapeutisch rapport voor verdere details. De NYHA classificatie (I t/m IV) is een maat voor de ernst van hartfalen.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Op dit moment is in Nederland geen specifieke richtlijn beschikbaar voor de behandeling van ATTR-CM. Het belangrijkste kenmerk van ATTR-CM is de afzetting van amyloïde fibrillen in het hart, dit resulteert in hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF). Er is naast tafamidis geen ander geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van ATTR-CM. Daarnaast is er geen wetenschappelijke vereniging die specifiek voor ATTR-CM een behandelrichtlijn of consensusverklaring heeft gepubliceerd.

De huidige behandeling van ATTR-CM beperkt zich tot de beste ondersteunende zorg in de vorm van symptomatische farmacotherapie waarvoor geen richtlijnen bestaan; hoe deze zorg eruit ziet staat uitgebreider beschreven in het farmaco-economisch rapport. De voorgestelde plaats in de behandeling is daarom de toevoeging van tafamidis aan de huidige beste ondersteunende zorg. Vanwege het ontbreken van een richtlijn, is deze positie door klinische experts bevestigd.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Er bestaan twee vormen van ATTR-CM, een erfelijke (mATTR-CM) en een verworven variant (wtATTR-CM). Er is weinig literatuur over de epidemiologie van ATTR-CM beschikbaar. De epidemiologie van ATTR-CM in Nederland is dan ook onzeker. Hieronder wordt voor de erfelijke en verworven variant van ATTR-CM afzonderlijk een schatting gemaakt van het aantal patiënten in Nederland.

Aantal patiënten met mATTR-CM

In het EPAR en het Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) patiënten register wordt een prevalentie van mATTR-CM in Europa genoemd van minder dan 0,1 per 10.000 inwoners.^{2,3} Uitgaande van een Nederlandse populatie van 17,4 miljoen komt dit uit op 174 patiënten met mATTR-CM. De registratiehouder geeft aan dat dit mogelijk een overschatting is omdat er grote regionale verschillen zijn in de prevalentie binnen Europa en dat de meeste voorkomen in Frankrijk, Portugal, Cyprus en Zweden. Vanwege deze onzekerheid heeft de registratiehouder een Nederlands klinisch expert van het ATTR-expertise centrum in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) geraadpleegd. De expert geeft aan dat er in Nederland ongeveer 130 patiënten zijn met mATTR-CM verdeeld over acht verschillende mutaties.

Concluderend is er veel onzekerheid over het aantal mATTR-CM patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tafamidis (61mg). De klinisch expert verwacht dat het aantal patiënten met mATTR-CM dat ontdekt wordt mogelijk toe zal nemen, maar dat het hierbij maximaal om tientallen patiënten zal gaan. Vanwege deze onzekerheid de mogelijke toename van het aantal patiënten gaat het Zorginstituut uit van de prevalentie van 0,1 per 10.000 inwoners en dus 174 potentiële patiënten met mATTR-CM.

Aantal patiënten met wtATTR-CM

Het aantal patiënten met wtATTR-CM wordt geschat op basis van de prevalentie van wtATTR-CM bij HFpEF. In de internationale literatuur wordt een prevalentie gerapporteerd tussen de 5-13%.² Er zijn nog geen gepubliceerde Nederlandse gegevens beschikbaar over de prevalentie, wel is er een Nederlandse observationele studie gestart (NCT019189299). De registratiehouder heeft daarom de prevalentie gebaseerd op beschikbare literatuur en de Nederlandse prevalentie van HFpEF. Deze gegevens zijn aangevuld en gevalideerd door klinische experts.

Uit cijfers van het RIVM blijkt dat er in 2018 ongeveer 242.300 personen met HF waren. Van de patiënten met HF heeft ongeveer 47% HFpEF, wat resulteert in 113.881 patiënten met HFpEF.⁴ De prevalentie van wtATTR-CM bij HFpEF is onduidelijk, Nederlandse experts uit het UMCG zijn een observationele studie gestart. In deze nog lopende studie bij NYHA klasse II en III patiënten zijn 100 patiënten gescreend en zijn er 8 patiënten positief bevonden voor ATTR-CM (8%). Experts hebben aangegeven dat deze 8% mogelijk een onderschatting is, omdat patiënten met een pacemaker geëxcludeerd zijn terwijl deze patiënten een verhoogd risico hebben op wtATTR-CM. Dit percentage wordt bevestigd door Nederlandse klinische experts die schatten dat ongeveer 6-9% van de HFpEF patiënten ATTR-CM heeft. In een Spaanse studie is een percentage van 13% gevonden.⁵ Experts geven aan dat zij dit percentage te hoog achten voor de Nederlandse situatie. Voor deze BIA wordt aangenomen dat 6% van de HFpEF patiënten ATTR-CM heeft in het

eerste scenario en 9% in het tweede scenario. Het potentieel aantal patiënten met wtATTR-CM in Nederland komt hiermee op 6.833 in scenario 1 en 10.249 in scenario 2.

Het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis komt daarmee uit op respectievelijk 7.007 en 10.423 in scenario 1 en 2 (6.833 - 10.249 wtATTR-CM patiënten en 174 mATTR-CM patiënten). Het Zorginstituut heeft alleen een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor patiënten in NYHA klasse I of II. Het is bekend dat 70% van de patiënten met HFpEF geclassificeerd worden als NYHA I of II.⁶ Met de aanname dat dit percentage ook van toepassing is op patiënten met mATTR-CM, komt het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling neer op 4.905 in scenario 1 en 7.296 in scenario 2 (7.007 - 10.423*70%).

Diagnostiek en marktpenetratie

ATTR-CM is een relatief zeldzame ziekte waarbij het lastig is om een accurate schatting van de marktpenetratie te maken, mede omdat het een onbekend ziektebeeld is bij zowel de huisartsen als de cardiologen. Hierdoor is het waarschijnlijk dat de diagnose ATTR-CM vaak niet wordt gesteld. Bij dit ziektebeeld is het niet zozeer de marktpenetratie van het geneesmiddel wat het aantal patiënten bepaalt maar het percentage gediagnosticeerde patiënten.

Recent is een groep van experts (het expertise centrum en vier behandelcentra) gestart met het opstellen van een protocol voor de organisatie van de zorg bij ATTR-CM. In dit protocol worden criteria opgesteld voor de herkenning en behandeling van ATTR-CM, criteria voor doorverwijzing naar expertise centra, start- en stopcriteria, criteria voor de beoordeling van de effectiviteit van de behandeling en de aanwijzing van expertise centra.

Klinisch experts verwachten dat het meerdere jaren zal duren voordat huisartsen en cardiologen het ziektebeeld zullen herkennen en het doorverwijzen van ATTR-CM patiënten naar de vijf expertise- en behandelcentra op gang zal komen. De experts hebben een schatting gemaakt van de diagnose percentages van de prevalentie patiënten. Men verwacht diagnose percentages van 10% in jaar 1, 22,5% in jaar 2 en 40% in jaar 3. Deze percentages worden gebruikt in scenario 1.

Het Zorginstituut is van mening dat dit mogelijk een lage schatting is van de diagnose percentages. Het stellen van de diagnose ATTR-CM is namelijk relatief eenvoudig met een hoge sensitiviteit en specificiteit.⁷ Daarbij komt dat de richtlijnen die worden opgesteld voor meer herkenning en behandeling van ATTR-CM zullen zorgen. Het is, gezien het relatief hoge aandeel van wtATTR-CM binnen HFpEF, ook aannemelijk dat het testen voor ATTR-CM onderdeel wordt van de standaard zorg bij HFpEF. Derhalve rekent het Zorginstituut in scenario 2 met een oplopend diagnose percentage van 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 60% in jaar 3.

De registratiehouder schat dat van de gediagnosticeerde patiënten 75% in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis. Redenen om niet te starten met de behandeling zijn eindstadium hartfalen of ernstige co-morbiditeit zoals Alzheimer of maligniteiten. Experts geven ook aan dat een deel van de patiënten niet behandeld wil worden. Het Zorginstituut is van mening dat 75% een onderschatting is, mede omdat patiënten met eindstadium hartfalen per definitie niet in aanmerking komen voor behandeling. Hiervoor is reeds gecorrigeerd (alleen NYHA klasse I of II patiënten komen in aanmerking). Het Zorginstituut neemt aan dat van de gediagnosticeerde patiënten 85% in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis. Een overzicht van de patiënt aantallen voor beide scenario's staat in

Tabel 1.

Het is aangenomen dat alle gediagnosticeerde patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tafamidis zullen starten met de behandeling (marktpenetratie van 100%).

Tabel 1: Aantal volwassen patiënten met ATTR-CM in NYHA klasse I of II dat in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis (61mg)

Scenario 1^A	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten	4.905	4.905	4.905
Percentage gediagnosticeerd	10%	22,5%	40%
Komt in aanmerking voor behandeling	85%	85%	85%
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Totaal aantal patiënten	417	938	1.668
Scenario 2^B			
Aantal patiënten	7.296	7.296	7.296
Percentage gediagnosticeerd	20%	40%	60%
Komt in aanmerking voor behandeling	85%	85%	85%
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Totaal aantal patiënten	1.240	2.481	3.721

^A Zes procent van de HFpEF patiënten heeft ATTR-CM.

^B Negen procent van de HFpEF patiënten heeft ATTR-CM.

Voor het berekenen van de budgetimpact wordt ervanuit gegaan dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar gediagnosticeerd worden. In het eerste jaar van behandeling zullen patiënten dus zes maanden behandeld worden.

Uit de ATTR-ACT studie blijkt dat een deel van de patiënten vroegtijdig stopt met de behandeling. Na drie jaar is ongeveer 24% van de patiënten met de behandeling gestopt. In deze BIA wordt ervan uit gegaan dat jaarlijks 8% (24/3) van de patiënten de behandeling stopt. In Tabel 2 staat een overzicht van de aantallen patiënten rekening houdend met een jaarlijks stoppercentage van 8%.

Tabel 2: Aantal patiënten, rekening houdend met stoppers

Scenario 1	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Start behandeling	417	521 ¹	1.147
Doorbehandeld	384	479	1.055
Stopt behandeling	33 ²	42	92
Onderhoudsbehandeling	-	384	832
Doorbehandeld	-	353	765
Stopt behandeling	-	31	67
Scenario 2			
Start behandeling	1.240	1.241	2.480
Doorbehandeld	1.141	1.142	2.282
Stopt behandeling	99	99	198
Onderhoudsbehandeling	-	1.141	2.192
Doorbehandeld	-	1.050	2.017
Stopt behandeling	-	91	175

¹ 938 patiënten minus 417 die in het voorgaande jaar gestart zijn met de behandeling

² Patiënten die starten met de behandeling * stoppercentage (417 * 8%)

2.2 Substitutie

Er zal geen sprake zijn van substitutie binnen het farmaciebudget, tafamidis zal gegeven worden in aanvulling op de huidige beste ondersteunende zorg.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De AIP van tafamidis 61mg bedraagt per verpakking van 30 stuks €10.072,80, per capsule is dit €335,76. De aanbevolen dosering is eenmaal daags 61mg waarmee de prijs per dag uitkomt op €335,76. Voor deze BIA wordt uitgegaan van 100% therapietrouw, de jaarlijkse kosten per patiënt komen uit op €122.552 en voor een halfjaar behandeling zijn de kosten €61.276. De gemiddelde behandelduur in de studie is nog niet bereikt maar op basis van interim analyses en het farmaco-economisch model concludeert de registratiehouder dat deze langer dan drie jaar is.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De prevalentie van erfelijke ATTR-CM is 0,1 per 10.000 inwoners
- De prevalentie van ATTR-CM bij HFpEF patiënten is 6-9%.
- De incidentie is gelijk aan de sterfte, het aantal patiënten blijft stabiel gedurende de scope van de BIA.
- In scenario 1 wordt het diagnose percentage geschat op 10% in jaar 1, 22,5% in jaar 2 en 40% in jaar 3 en komt 85% van de patiënten in aanmerking voor behandeling. De marktpenetratie is 100%.
- In scenario 2 wordt het diagnose percentage geschat op 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 60% in jaar 3 en komt 85% van de patiënten in aanmerking voor behandeling. De marktpenetratie is 100%.
- 70% van de wtATTR-CM en mATTR-CM patiënten worden geclassificeerd als NYHA I of II.
- Patiënten worden gemiddeld genomen halverwege het jaar gediagnosticeerd.
- De therapietrouw is 100%.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact in scenario 1 wanneer tafamidis aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ATTR-CM. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. De totale budgetimpact in scenario 2 staat beschreven in Tabel 4.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tafamidis aan het behandelarsenaal voor ATTR-CM – Scenario 1

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Start behandeling	417	521	1.147
Doorbehandeld	384	479	1.055
Stopt behandeling	33	42	92
Onderhoudsbehandeling	-	384	832
Doorbehandeld	-	353	765
Stopt behandeling	-	31	67
Kosten			
Kosten patiënten die starten met behandeling ¹	€25.552.175	€31.924.900	€70.283.801
Kosten onderhoudsbehandeling	-	€47.060.122	€101.963.597
Totale kosten	€25.552.175	€78.985.022	€172.247.398

¹ Patiënten die starten met de behandeling stromen gemiddeld halverwege het jaar in en worden daarom het eerste jaar maar 6 maanden behandeld.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tafamidis aan het behandelarsenaal voor ATTR-CM – Scenario 2

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Start behandeling	1.240	1.241	2.480
Doorbehandeld	1.141	1.142	2.282
Stopt behandeling	99	99	198
Onderhoudsbehandeling	-	1.141	2.192
Doorbehandeld	-	1.050	2.017
Stopt behandeling	-	91	175
Kosten			
Kosten patiënten die starten met behandeling ¹	€75.982.488	€76.043.764	€151.964.976
Kosten onderhoudsbehandeling	-	€139.832.288	€268.634.861
Totale kosten	€75.982.488	€215.876.053	€420.599.837

¹ Patiënten die starten met de behandeling stromen gemiddeld halverwege het jaar in en worden daarom het eerste jaar maar 6 maanden behandeld.

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt inzichtelijk wat de meerkosten zullen zijn wanneer tafamidis opgenomen wordt op lijst 1B van het GVS voor de behandeling van ATTR-CM bij patiënten in NYHA klasse I en II.

Het Zorginstituut heeft gerekend met twee verschillende scenario's in verband met onzekerheid over de diagnostiek van ATTR-CM in de komende jaren. In scenario 1 wordt geschat dat er in het derde jaar na opname in het pakket 1.979 patiënten behandeld zullen worden met tafamidis, in scenario 2 zijn dit 4.672 patiënten. De kosten voor een heel jaar behandelen met tafamidis zijn €122.552 per patiënt. De behandeling duurt gemiddeld langer dan 3 jaar.

De totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget worden geschat op €172 tot €421 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Er is hierbij geen sprake van substitutie binnen het farmaciebudget. Omdat het nog niet duidelijk is hoe de diagnostiek rondom ATTR-CM zich gaat ontwikkelen is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tafamidis onzeker. Aangezien ATTR-CM patiënten door behandeling met tafamidis gemiddeld langer zullen leven, en er waarschijnlijk meer patiënten behandeld zullen worden door een verbeterde herkenning en diagnostiek, is de verwachting dat het aantal patiënten verder zal stijgen in de toekomst. Hierdoor zal de budgetimpact mogelijk verder toenemen in de toekomst.

5 Referenties

1. Summary of Product Characteristics Vyndaqel®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_nl.pdf
2. CHMP. 2019. Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and variation of marketing authorisation Vyndaqel, tafamidis. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf
3. Coelho T, Maurer MS and Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 63-76
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
5. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585-94.
6. Brugts et al. Real-world heart failure management in 10,910 patients with chronic heart failure. *Netherlands Neth Heart J* (2018) 26:272-279
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-16.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor tafamidis (Vyndaqel®) bij de behandeling van ATTR-CM

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 23 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020008628
Volgnummer	2020018351
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur	dhr. dr. R.H. Ophuis
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Pfizer B.V.

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11

- 1.1 Geregistreerde indicatie—11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—12
 - 1.2.1 Aandoening—12
 - 1.2.2 Symptomen en ernst—12
- 1.3 Epidemiologie—13
- 1.4 Onderzoeksvraag—13

2 Methoden—15

- 2.1 Patiëntenpopulatie—15
- 2.2 Interventie—16
- 2.3 Vergelijkende behandeling—17
- 2.4 Klinische uitkomsten—17
- 2.5 Tijdshorizon—17
- 2.6 Analyse techniek—17
- 2.7 Economisch model—18
 - 2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden—18
 - 2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—19
 - 2.7.3 Perspectief—19
 - 2.7.4 Discontering—19
- 2.8 Inputgegevens—19
 - 2.8.1 Transitiekansen en extrapolatie—19
 - 2.8.2 Utiliteiten—23
 - 2.8.3 Kosten—23
 - 2.8.4 Modelaannames—31
- 2.9 Validatie—33
 - 2.9.1 Validatie van het conceptuele model—33
 - 2.9.2 Validatie van de input data—35
 - 2.9.3 Technische validatie—35
 - 2.9.4 Output validatie—35
- 2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—35
 - 2.10.1 Univariate & probabilistische gevoeligheidsanalyses—35
 - 2.10.2 Scenarioanalyses—35
 - 2.10.3 Value Of Information (VOI) analyse—37
- 2.11 Literatuurstudie—37

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie—39

- 3.1 Ziektelast—39
- 3.2 Incrementele en totale effecten—39
- 3.3 Incrementele en totale kosten—39
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—40
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—40
 - 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—40
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—41
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—42
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—44

4 Discussie en Conclusies—45

5 Literatuur—47

Bijlage 1—49

- 5.1 Overzicht van de parameters gebruikt in de DSA—49
- 5.2 Overzicht van de parameters gebruikt in de PSA—51

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van tafamidis (Vyndaqel®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

De huidige beoordeling van tafamidis (Vyndaqel®) betreft de indicatie volwassen patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose (ATTR-CM). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met tafamidis alleen voor patiënten met een New York Heart Association (NYHA) classificatie van I of II een meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Dit is een beperkte groep binnen de geregistreerde indicatie, zie het farmacotherapeutisch rapport voor verdere toelichting. De NYHA classificatie (I t/m IV) is een maat voor de ernst van hartfalen.

In de registratiestudie zijn de patiënten gedurende 30 maanden behandeld met tafamidis meglumine (20 mg/dag of 80 mg/dag) of placebo. Omdat tafamidis meglumine 20 mg/dag niet geregistreerd is voor de behandeling van ATTR-CM, beperkt de huidige beoordeling zich alleen tot de data van tafamidis meglumine 80 mg/dag.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 30-49 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdshorizon. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is tafamidis + best ondersteunende zorg (best supportive care; BSC) vergeleken met BSC.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 7,16 QALY per patiënt door inzet van tafamidis + BSC. Bij BSC is dit 2,13 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 5,03 QALYs per patiënt ten opzichte van BSC. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 9,42 door inzet van tafamidis + BSC, bij BSC is dit 2,97 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 6,45 LYGs per patiënt ten opzichte van BSC.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €674.624 voor tafamidis + BSC en €38.347 voor BSC. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €636.278.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €98.682 per LYG en van €126.476 per QALY ten opzichte BSC.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de relatieve doseringsintensiteit van tafamidis.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat tafamidis + BSC kosteneffectief is ten opzichte van BSC bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY ongeveer 2% is. De gemiddelde ICER van de 10.000 simulaties die de registratiehouder heeft uitgevoerd was €125.533 per QALY.

Discussie

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

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

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modelstructuur. De huidige modelstructuur is onnodig complex, wat ten koste gaat van de transparantie van de analyse. Er is een scenario aangeleverd die een 'levend-dood' model benadert, wat resulteert in een ICER die vergelijkbaar (zelfs iets lager) is dan de base-case. Volgens het Zorginstituut suggereert dit dat de kosteneffectiviteit voornamelijk af lijkt te hangen van de algehele overleving en dat de NYHA gezondheidstoestanden weinig invloed hebben.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de algehele overleving (OS) is gemodelleerd. Deze lijkt onrealistisch hoog voor de tafamidis + BSC arm. Veel gezondheidswinst wordt nu gehaald aan het 'einde' van het model, wat een grote impact heeft op de kosteneffectiviteit (ten gunste van tafamidis + BSC).

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

- Volgens het Zorginstituut is het te optimistisch om te veronderstellen dat het behandelingsgedurende de looptijd van het model aan blijft houden na het staken van tafamidis. Het Zorginstituut is van mening dat een afnemend behandelingsgedurende na de geobserveerde periode onderdeel moet zijn van de base case. Het is onvoldoende inzichtelijk waarom het toepassen van treatment waning in de scenarioanalyses zo weinig impact lijkt te hebben op de kosteneffectiviteit.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tafamidis bij de behandeling van ATTR-CM patiënten in NYHA klasse I of II van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het is opvallend dat verschillende scenarioanalyses met belangrijke aannames zeer weinig impact lijken te hebben op de kosteneffectiviteit. Een kortere tijdshorizon (i.e. 15 jaar) laat bijvoorbeeld wel een grote stijging zien van de ICER. De meeste gezondheidswinst lijkt momenteel gehaald te worden aan het 'einde' van het model, wat een grote impact heeft op de kosteneffectiviteit (ten gunste van tafamidis +

BSC).

Het Zorginstituut ziet met name problemen rondom de validiteit en transparantie van de farmaco-economische analyse.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 oktober 2020.

Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
BSC	Best supportive care; best ondersteunende zorg
CV	Cardiovasculair
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected Value of Perfect Information
HF	hartfalen
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
ICD	implanteerbare cardioverter defibrillator
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
mATTR	Hereditary/erfelijke ATTR-CM
NYHA	New York Hearth Association
OS	Overall Survival
PAID	Practical Application to Include Future Disease Costs
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
RDI	Relatieve doseringsintensiteit
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
wtATTR	wild-type/verworven ATTR-CM
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht bij een verwachte budgetimpact van €10 miljoen binnen de eerste drie jaar na opname in het pakket.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van tafamidis (Vyndaqel®) voor de behandeling van volwassen patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose (ATTR-CM). Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft alleen een therapeutische meerwaarde vergeleken met de vergelijkende behandeling (best ondersteunende zorg) vastgesteld voor volwassen ATTR-CM patiënten met een New York Heart Association (NYHA) classificatie van I of II, zie het farmacotherapeutisch rapport voor verdere toelichting.

In de registratiestudie zijn de patiënten gedurende 30 maanden behandeld met tafamidis meglumine (20 mg/dag of 80 mg/dag) of placebo. Omdat tafamidis meglumine 20 mg/dag niet geregistreerd is voor de behandeling van ATTR-CM, beperkt de huidige beoordeling zich alleen tot de data van tafamidis meglumine 80 mg/dag.

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

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

1.1 **Geregistreerde indicatie**

In 2011 is tafamidis (capsules van 20mg, in vorm van tafamidis meglumine) geregistreerd voor de behandeling van transthyretine amyloïdose bij volwassen patiënten met een stadium I symptomatische polyneuropathie om perifere neurologische stoornissen te vertragen.¹ Voor deze indicatie wordt tafamidis reeds vergoed.

Sinds 17 februari 2020 is tafamidis (capsules van 61mg, in vorm van tafamidis vrije zuur) ook geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ATTR-CM.² Hierbij wordt uitgegaan dat 80 mg tafamidis meglumine bio-equivalent is met 61 mg tafamidis vrije zuur. De huidige beoordeling door het Zorginstituut heeft betrekking op de laatstgenoemde indicatie.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat tafamidis alleen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg voor volwassen ATTR-CM patiënten met een NYHA-classificatie van I of II. Dit is een beperkte groep binnen de geregistreerde indicatie.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

1.2.1 *Aandoening*

Amyloïdose is een stapelingsziekte van verkeerd gevouwen eiwitten. Door afzetting van amyloïdfibrillen tussen de cellen in de weefsels worden vitale organen, zoals het hart, de nieren, de lever en de zenuwen progressief beschadigd.

Bij patiënten met amyloïdose van het transthyretine type (ATTR-amyloïdose) treedt destabilisatie en dissociatie van het natuurlijke transthyretine-eiwit op. Dit eiwit is nodig voor het vervoeren van hormonen en andere stoffen door het lichaam. De ziekte leidt tot vorming van amyloïde fibrillen en progressieve amyloïdeafzetting in weefsels.

De twee belangrijkste fenotypen van ATTR-amyloïdose zijn ATTR-CM (cardiomyopathie, waarbij voornamelijk het myocard is aangedaan) en ATTR-PN (polyneuropathie, waarbij voornamelijk de perifere en autonome zenuwen zijn aangetast). Deze klinische manifestaties kunnen afzonderlijk of samen voorkomen. Beide resulteren in een progressief verminderde functie en kan uiteindelijk leiden tot de dood.

Er bestaan twee vormen van ATTR-amyloïdose: een erfelijke en een verworven vorm.

- Erfelijke (gemuteerde) ATTR-amyloïdose (mATTR; ook wel variant ATTR genoemd) is een autosomaal dominante aandoening. Er zijn meer dan 120 mutaties in het TTR-gen van bekend waarbij de V50M-mutatie het vaakst voorkomt (namelijk bij ~50% van de patiënten). Afhankelijk van de mate en de plaats van amyloïdafzetting leidt de ziekte tot een variabel fenotype. De erfelijke vorm van ATTR-amyloïdose uit zich vooral door neuropathie en cardiomyopathie. Er kan ook amyloïdafzetting optreden in de ogen, nieren en hersenvliezen. Er is een sterke genotype-fenotype-correlatie, waarbij afhankelijk van het type mutatie de klachten primair van neurologische of cardiale aard zijn.
- Verworven (of wild-type) ATTR-amyloïdose (wtATTR) komt voor bij ouderen, vooral bij mannen boven de 60 jaar. Dit type ATTR-amyloïdose wordt klinisch gekenmerkt door langzaam progressieve cardiomyopathie. Vaak is er ook sprake van het carpaletunnelsyndroom of een wervelkanaalstenose.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Afzetting van amyloïdfibrillen van verkeerd gevouwen eiwitten in het myocard kan leiden tot diastolische disfunctie (ook wel hartfalen met behouden ejectiefraction (HFpEF) genoemd) die zich ontwikkelt tot restrictieve cardiomyopathie en hartfalen. Patiënten met ATTR-CM presenteren zich met typische symptomen bij hartfalen, waaronder kortademigheid, kortademigheid bij inspanning, orthostatische hypotensie, syncope en ritmestoornissen inclusief atriumfibrilleren.

Bij chronische hartfalen staat een verminderde inspanningstolerantie centraal, wat zich kan uiten in dyspneu en/of vermoeidheid. Meestal zijn er ook verschijnselen van vochtretentie, zoals perifeer oedeem en verhoogde centraal veneuze druk. In ernstigere gevallen kan ook tachycardie en tachypneu worden vastgesteld. Tevens is sprake van een afgenomen levensverwachting.

Om de ernst van het hartfalen aan te geven wordt in de praktijk de New York NYHA-classificatie gehanteerd, waarin de klassen I, II, III en IV achtereenvolgens een toenemende mate van ernst aangeven. De classificatie heeft een prognostische waarde.

Klasse Symptomen bij inspanning

- I Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu.
- II Enige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen klachten, maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties en/of dyspneu.
- III Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties en/of dyspneu.
- IV Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten; ook klachten in rust.

Zonder behandeling overlijdt een patiënt met mATTR-CM gemiddeld binnen 2 tot 3 jaar (mediane overleving 25,6 maanden) na diagnose. Voor het verworven type (wtATTR-CM) bedraagt de mediane overleving 43,0 maanden.

1.3 Epidemiologie

In het EPAR en het Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) patiënten register wordt een prevalentie van mATTR-CM in Europa genoemd van minder dan 0,1 per 10.000 inwoners.^{2,3} Uitgaande van een Nederlandse populatie van 17,4 miljoen komt dit uit op 174 patiënten met mATTR-CM. Het aantal patiënten met wtATTR-CM wordt geschat op basis van de prevalentie van wtATTR-CM bij HFpEF. In de internationale literatuur wordt een prevalentie gerapporteerd tussen de 5-13%.² Zie het budgetimpactanalyse rapport voor meer informatie.

1.4 Onderzoeksvraag

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

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische analyse zijn de patiënt kenmerken gebaseerd op de ATTR-ACT studie.^{4,5} In deze studie is tafamidis + best ondersteunende zorg (best supportive care; BSC) vergeleken met placebo + BSC. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met een medische geschiedenis van hartfalen met ofwel mATTR-CM ofwel wtATTR-CM. De belangrijkste kenmerken van de patiënten in de ATTR-ACT studie zijn weergegeven in Tabel 1. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit de patiënten zijn die zowel met 80mg/dag als 20 mg/dag zijn behandeld. Bovendien zijn dit de patiënten uit NYHA klassen I t/m III. Patiënten met NYHA klasse IV zijn uitgesloten van deelname van de studie. De belangrijkste kenmerken van de patiënten die 80mg kregen zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 1: Belangrijkste kenmerken van de patiënten in de ATTR-ACT studie

	Tafamidis + BSC (n=264)	Placebo + BSC (n=177)
Age in years		
Mean age ± SD	74,5 ± 7,2	74,1 ± 6,7
Median (range)	75 (46 – 88)	74 (51 – 89)
Sex – %		
Male	91,3%	88,7%
Female	8,7%	11,3%
Race – %		
White	79,9%	82,5%
Black	14,0%	14,7%
Asian	4,9%	2,8%
Other	1,1%	0%
TTR genotype – %		
mATTR	23,9%	24,3%
wtATTR	76,1%	75,7%
NYHA classes – %		
Class I	9,1%	7,3%
Class II	61,4%	57,1%
Class III	29,5%	35,6%
Class IV	0%	0%
Blood pressure – mm Hg		
<i>Supine</i>		
Systolic ± SD	115,4 ± 15,4	115,1 ± 15,7
Diastolic ± SD	70,4 ± 10,3	70,2 ± 9,5
<i>Standing</i>		
Systolic ± SD	115,5 ± 15,5	115,9 ± 15,9
Diastolic ± SD	70,6 ± 9,9	71,0 ± 10,3
Heart rate, mean – beats per minute		
Supine ± SD	70,7 ± 12,3	69,9 ± 11,7
Standing ± SD	72,9 ± 12,9	73,8 ± 12,2
NT-proBNP level – pg/ml		
Median	2995,9	3161,0
Interquartile range	1751,5–4861,5	1864,4–4825,0

Tabel 2: Belangrijkste kenmerken van de patiënten in de ATTR-ACT studie; tafamidis 80mg versus tafamidis gepoold (20mg + 80 mg)

Variabelen	Tafamidis 80mg/dag (n=176)	Tafamidis gepoold (n=264)
Leeftijd in jaar		
- Gemiddeld (SD)	75,2 (7,24)	74,5 (7,23)
- Range (Min-max)	46-88	46-88
Geslacht is man - n (%)	158 (89,8)	241 (91,3)
mBMI: gemiddeld (SD) ^a	26,32 (3,805)	26,22 (3,752)
Race white - n (%)	136 (77,3)	211 (79,9)
NYHA classificatie - n (%) ^b		
- NYHA klasse I	16 (9,1)	24 (9,1)
- NYHA klasse II	105 (59,7)	162 (61,4)
- NYHA klasse III	55 (31,3)	78 (29,5)
Baseline Stratification - n (%) ^c		
- NYHA klasse I en II	121 (68,8)	186 (70,5)
- NYHA klasse III	55 (31,3)	78 (29,5)
- TTR Genotype = wilde type (verworven)	134 (76,1)	201 (76,1)
- TTR Genotype = variant (erfelijk)	42 (23,9)	63 (23,9)

^a De *modified BMI* (mBMI) wordt berekend door de *body mass index* [gewicht (kg) / lengte (vierkante meter)] te vermenigvuldigen met serumalbumine-concentratie (g/l).

^b NYHA-classificatie: klasse I = zonder beperkingen, II = lichte beperking, III = duidelijke beperking, IV = onvermogen om enige fysieke activiteit uit te oefenen zonder ongemak (NYHA klasse IV geldt als een exclusie criterium voor de studie, deze groep is daarom niet onderzocht).

^c Gezien het zeer lage aantal geïnccludeerde proefpersonen met een NYHA klasse I bij baseline, werden voor de analyse van de effectiviteit klasse I en klasse II gecombineerd tot 1 groep.

De registratiehouder heeft klinisch experts geconsulteerd om de ATTR-ACT patiëntenpopulatie en de Nederlandse populatie van ATTR-CM patiënten te vergelijken.⁶ De klinische experts gaven aan dat er ook jongere patiënten gevonden worden, maar over het algemeen zijn de patiënten 60+ en gemiddeld 74 jaar oud. De meeste patiënten in de ATTR-ACT studie zijn geclassificeerd als NYHA II of NYHA III, de experts verwachten dat er in de toekomst een verschuiving gaat plaats vinden naar de lagere klassen, voornamelijk NYHA I en NYHA II. Dit komt met name door meer bekendheid en bewustwording van de aandoening. De registratiehouder heeft extra scenarioanalyses uitgevoerd waar is gekeken wat het effect is van een verschuiving naar de lagere NYHA klasse bij diagnose. De klinisch experts hebben aangegeven dat de etniciteit van de patiënten niet representatief is voor de Nederlandse populatie, de registratiehouder geeft aan dat niet verwacht wordt dat dit effect heeft op het behandel effect. Over het algemeen bevestigen de klinisch experts dat de ATTR-ACT studiepulatie voldoende representatief is voor de Nederlandse populatie.

Conclusie patiëntenpopulatie:

Het Zorginstituut is van mening dat de ATTR-ACT studie voldoende representatief is voor de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

2.2

Interventie

De interventie bestaat uit de toediening van tafamidis capsules als aanvulling op BSC. De aanbevolen dosering is eenmaal daags een capsule van 61mg. Tafamidis capsules moeten levenslang geslikt worden. Eén capsule van 61mg tafamidis vrije zuur is bio-equivalent met 80 mg (4x20mg) tafamidis meglumine en is niet

verwisselbaar op een per mg basis. In dit rapport staat tafamidis vrije zuur gelijk aan tafamidis.

2.3 Vergelijkende behandeling

In de ATTR-ACT studie is tafamidis + BSC vergeleken met placebo + BSC. In het model wordt daarom tafamidis + BSC vergeleken met BSC. Dit is conform de Nederlandse praktijk aangezien er geen effectief middel beschikbaar is voor deze patiënten, de huidige standaardbehandeling is BSC.

Aangezien er geen Nederlandse richtlijnen zijn heeft de registratiehouder klinisch experts geconsulteerd om de samenstelling van BSC te bepalen.⁶ BSC is gericht op symptoom management en bestaat voornamelijk uit (lis)diuretica en het profylactisch plaatsen van een pacemaker. Er is heterogeniteit in de behandeling, deze is namelijk afhankelijk van de fysieke staat van de patiënten. Sommige patiënten krijgen een verlaagde dosis bètablokkers, of amiodaron. Het voorschrijven van ACE inhibitors, ARBs of diflunisal wordt niet geadviseerd. Het krijgen van een harttransplantatie of een gecombineerd cardiale en orthotopische levertransplantatie gebeurt bij deze patiënten niet.

De registratiehouder geeft aan dat deze samenstelling niet overeenkomt met de ATTR-ACT studie maar is van mening dat de input van de experts relevanter is voor de Nederlandse setting. De verwachting is ook dat het effect van BSC in de ATTR-ACT studie voornamelijk gehaald wordt door de (lis)diuretica en deze worden ook gegeven in de Nederlandse setting. Voor het model gaat de registratiehouder uit van de BSC zoals bepaald door de klinisch experts, in Paragraaf 2.8.3 wordt de precieze samenstelling uitgebreider besproken.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.4 Klinische uitkomsten

In het model worden de klinische effecten van tafamidis in aanvulling op BSC gemeten op: overleden ongeacht de oorzaak (all-cause mortality), frequentie van cardiovasculair (CV) gerelateerde ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven en ziekte progressie (NYHA classificatie). Tevens wordt er gekeken naar het aantal patiënten dat stopt met de behandeling, de therapietrouw en bijwerkingen als gevolg van de behandeling.

De registratiehouder heeft hiervoor gebruik gemaakt van de ATTR-ACT studie en de extensie studie.^{5,7} De verschillende klinische inputgegevens die door de registratiehouder zijn gebruikt in het FE-model zijn verder beschreven in Paragraaf 2.8.1.

2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon.

2.6 Analyse techniek

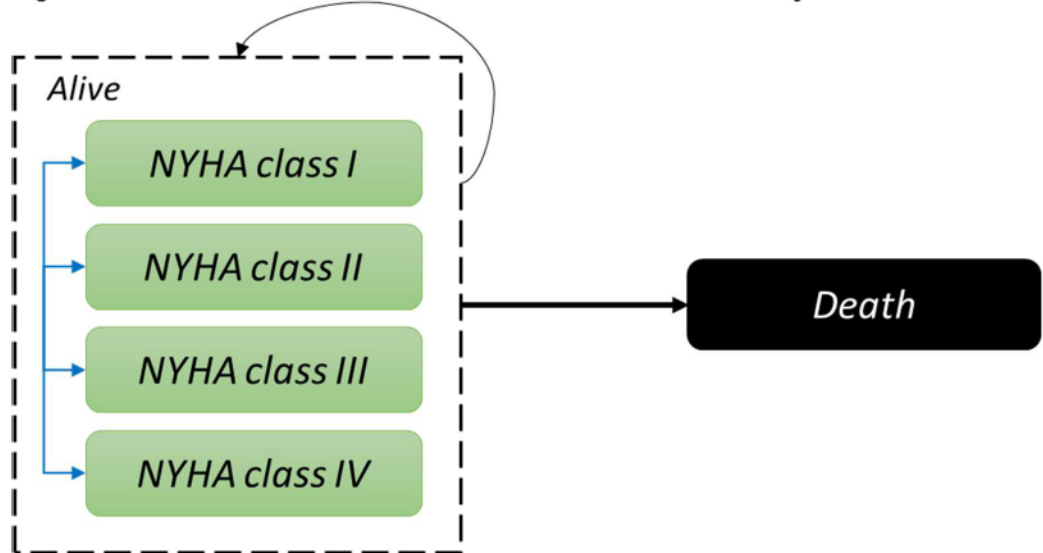
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met tafamidis aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een Markov model met twee stadia, 'levend' en 'overleden'. In een eerdere versie van het model was er nog een extra stadium, 'levend met transplantatie', echter hebben experts aangegeven dat in de Nederlandse praktijk deze patiëntenpopulatie geen harttransplantatie krijgt. Het 'levend' stadium is opgesplitst in de vier NYHA klassen. Patiënten kunnen zich verplaatsen tussen de verschillende NYHA klassen om het effect van de behandeling op ziekte progressie te bepalen. De kans op overlijden is bepaald op basis van de patiënten die zich op baseline in NYHA klasse I of II bevonden (gezamenlijk).

Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor tafamidis bij ATTR-CM.



Discussie modelstructuur

Op basis van de gepubliceerde literatuur zijn er twee gebruikelijke modelstructuren bij hartfalen. In het ene type model wordt onderscheid gemaakt in NYHA klasse, waarbij de sterfte, kwaliteit van leven en kosten per klasse worden bepaald. Het verschil tussen beide armen in dit soort modellen zit in de overgangskansen tussen de NYHA klassen. Bij andere modellen bestaan de gezondheidstoestanden uit 'stabiel', '(ziekenhuis)opname' en 'overleden', waarbij de transities gebaseerd zijn op survivalcurves. Dit laatste type model is ook gebruikt in een kosteneffectiviteitsstudie van tafamidis door Kazi et al.⁸

De huidig gekozen modelstructuur is een combinatie van deze twee type modellen. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze modelstructuur vanwege de volgende punten:

- De ATTR-ACT studie was niet gepowered om onderscheid te maken tussen NYHA klassen. De ATTR-ACT studie had als primaire uitkomst maat sterfte ongeacht oorzaak (all-cause mortality) en CV-gerelateerde ziekenhuisopnames. In het huidige model worden de kosten en utiliteiten echter wel bepaald op basis van in welke NYHA klasse de patiënt zich bevindt.
- Het Zorginstituut ziet risico's voor het 'dubbel tellen' van effecten binnen de huidige modelstructuur. Er zijn zowel effecten op transities tussen NYHA klassen, als op OS, als op kwaliteit van leven. De huidige modelstructuur is

onnodig complex waardoor het onduidelijk is hoe deze effecten zich tot elkaar verhouden.

De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut scenarioanalyses uitgevoerd om structurele onzekerheid m.b.t. de modelstructuur te onderzoeken:

- Een scenario waarbij geen transities meer mogelijk zijn tussen NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden verdeling. Dit resulteert in een ICER van €125.014 per QALY (afname van 1% ten opzichte van de base case).
- Een scenarioanalyse waarbij de NYHA klassen verdeling op baseline toegepast is voor de gehele tijdshorizon. Dit resulteert in een ICER van €118.272 per QALY.
- Een scenario waarbij de kosten en utiliteiten per NYHA klasse gelijk zijn per behandelarm. Dit resulteert in een ICER van €119.638 per QALY (afname van 5% ten opzichte van de base case).
- Een scenario zonder onderscheid tussen NYHA klassen en behandelarmen: er is dus 1 gemiddelde utiliteit en 1 waarde voor kosten ongeacht NYHA klasse of behandelarm. Dit resulteert in een ICER van €125.694 per QALY (afname van 1% ten opzichte van de base case).

Conclusie modelstructuur

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modelstructuur. De huidige modelstructuur is onnodig complex, wat ten koste gaat van de transparantie van de analyse. Er is een scenario aangeleverd die een 'levend-dood' model benadert, wat resulteert in een ICER die vergelijkbaar (zelfs iets lager) is dan de base-case. Volgens het Zorginstituut suggereert dit dat de (kosten)effectiviteit voornamelijk af lijkt te hangen van de algehele overleving en dat de NYHA gezondheidstoestanden weinig invloed hebben.

2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

De duur van de studie was 30 maanden en de follow-up was elke 6 maanden. De registratiehouder heeft voor een maandelijkse cyclusduur gekozen en er is een half-cycle correctie toegepast. Een hypothetische cohort van 1.000 patiënten is gemodelleerd. Patiënten stromen het model in als ze zich in NYHA klasse I/II bevinden, conform de distributie in de ATTR-ACT studie.

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.⁹ De registratiehouder heeft een maatschappelijk perspectief gebruikt.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

2.8 **Inputgegevens**

2.8.1 *Transitiekansen en extrapolatie*

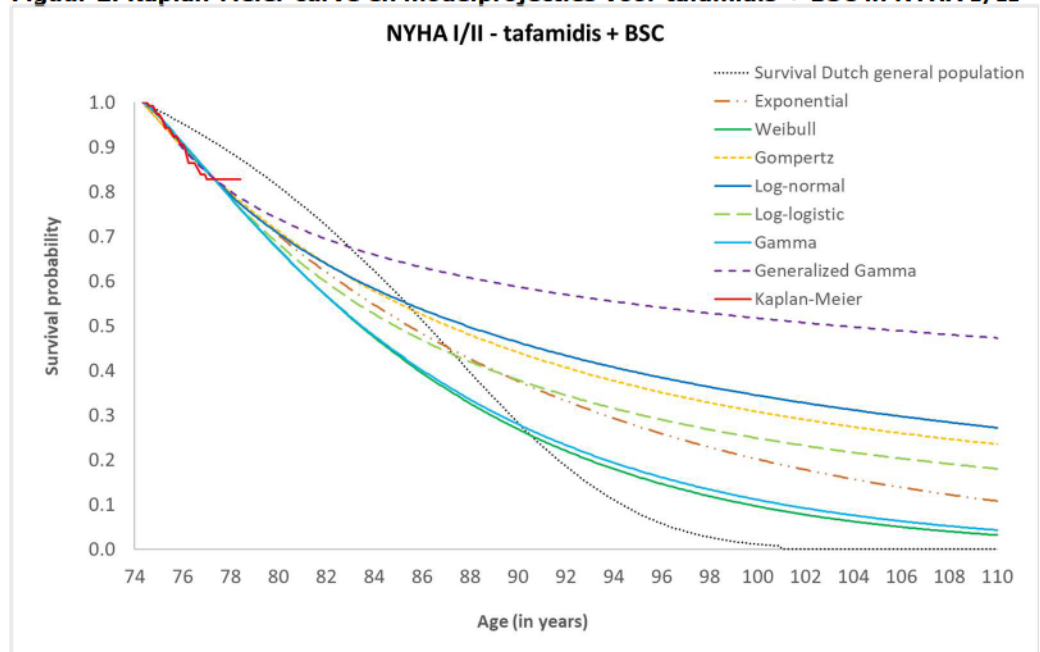
Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data verkregen uit de ATTR-ACT studie (follow-up van 30 maanden) en een extensie studie (follow-up tot 49 maanden).^{7,10} In grote lijnen bestond de aanpak uit de hieronder beschreven stappen.

Overall survival

De OS data is geëxtrapoleerd voor NYHA klasse I-II (gepooled) Dit betreft de data voor de patiënten die 80mg hebben gekregen in de studie. De registratiehouder heeft ten eerste de proportional hazard assumptie getoetst. Vervolgens zijn verschillende parametrische survival modellen (exponential, Weibull, Gompertz, log-normal, log-logistic, gamma, and generalized gamma) statistisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier (KM) curves. Daarna hebben Nederlandse klinische experts tijdens een expert meeting input gegeven over de plausibiliteit van de verschillende extrapolaties. De beste fit werd uiteindelijk gekozen voor de base case.

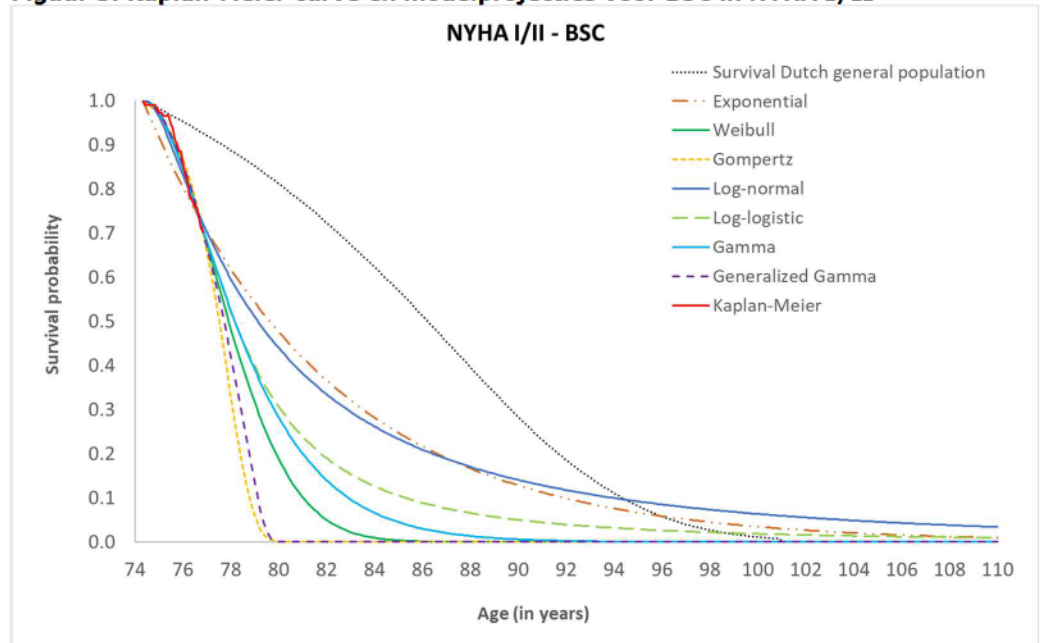
Figuur 2 toont de KM curves en modelprojecties voor de tafamidis + BSC arm in NYHA klasse I-II. De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit, visuele inspectie, klinische plausibiliteit en validatie door klinici in Nederland, de Exponential distributie het best paste voor de tafamidis + BSC. De andere distributies zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Figuur 2: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor tafamidis + BSC in NYHA I/II



Figuur 3 toont de KM curves en modelprojecties voor de BSC arm in NYHA klasse I-II. De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit, visuele inspectie, klinische plausibiliteit en validatie door klinici in Nederland, de Gompertz distributie het best paste voor de BSC arm. De andere distributies zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Figuur 3: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor BSC in NYHA I/II



De geëxtrapoleerde OS curves zijn gecorrigeerd voor achtergrondmortaliteit van de algemene Nederlandse populatie. Hiervoor is data van het CBS uit 2018 gebruikt.¹¹

Discussie overall survival

Het Zorginstituut is van mening dat de algehele overleving in de tafamidis + BSC arm onrealistisch hoog lijkt. Na ruim 14 jaar kruist de tafamidis + BSC curve de overleving van de algehele bevolking, en is ongeveer 45% van de patiënten nog in leven. Terwijl in de BSC arm na ongeveer 5 jaar nagenoeg alle patiënten al overleden zijn. Het Zorginstituut twijfelt aan de validiteit van de gemodelleerde overleving.

Conclusie overall survival

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de algehele overleving (OS) is gemodelleerd. Veel gezondheidswinst wordt nu gehaald aan het 'einde' van het model, wat een grote impact heeft op de kosteneffectiviteit (ten gunste van tafamidis + BSC).

Sterfte binnen de NYHA klassen

Het aantal patiënten in de verschillende NYHA stadia in cyclus n+1 wordt bepaald in 2 stappen. In stap 1 gaan alle patiënten die in cyclus n gestorven zijn van het 'levend' stadium naar het 'overleden' stadium. Het aantal patiënten die sterven per cyclus is gebaseerd op de OS curves zoals eerder beschreven. De verdeling van sterfte per NYHA klasse zoals gevonden in de ATTR-ACT studie is hiervoor gebruikt (Tabel 3). In stap 2 worden de nog levende patiënten herverdeeld over de NYHA klassen.

Tabel 3: Verdeling van sterfte per NYHA klasse voor baseline NYHA klasse I/II

NYHA class at time of death	baseline NYHA class I/II combined	
	Tafamidis + BSC	BSC
NYHA I	4,8%	3,0%
NYHA II	61,9%	57,6%
NYHA III	28,6%	33,3%
NYHA IV	4,8%	6,1%

BSC = Best Supportive Care; NYHA = New York Heart Association

Dit werkt als volgt: als er 100 baseline NYHA I/II patiënten overlijden gedurende een specifieke cyclus, dan sterven er 9, 46, 39 en 6 in NYHA klasse I, II, III en IV. De verdeling van mortaliteit is in het model voor de tafamidis + BSC arm gebaseerd op de extensie studie wat inhoudt dat bijgehouden is voor 49 maanden in welke klasse patiënten zijn overleden. Voor placebo + BSC is gebruik gemaakt van de 30 maanden follow-up vanwege de cross-over naar tafamidis in de extensie studie.

Het Zorginstituut vraagt zich af of deze verdeling van mortaliteit nog hetzelfde is na *n* aantal jaar. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarbij de verdeling van sterfte over de NYHA-klassen na de geobserveerde data gelijk verdeeld wordt; de verdeling van sterfte is 25% per NYHA-klasse. Dit resulteert in een ICER van €122.208 per QALY wat een kleine afname is van 3% ten opzichte van de base case (€126.476 per QALY).

Verplaatsing tussen de NYHA klassen

Voor de eerste 30 maanden van het model zijn de transitie kansen voor beide armen gebaseerd op de geobserveerde data uit de ATTR-ACT studie. Na 30 maanden worden de transitiekansen voor de BSC arm gebaseerd op de transities tussen maand 24 en maand 30 (Tabel 4). Voor de tafamidis + BSC arm is er meer data beschikbaar, namelijk nog tot maand 48, voor het bepalen van de transitiekansen na 30 maanden wordt gebruik gemaakt van deze data (Tabel 5). De registratiehouder gaat ervan uit dat de transitiekansen hetzelfde blijven over de tijd. Volgens de registratiehouder zijn deze transitiekansen gevalideerd door klinisch experts. Volgens het Zorginstituut is het wel opvallend dat het niet mogelijk is in de tafamidis + BSC arm om van NYHA III naar NYHA IV te gaan. In de PSA zijn de NYHA klassen transities gevarieerd, en er zijn verschillende scenarioanalyses uitgevoerd met betrekking tot de transities tussen de NYHA klassen. Er zijn verschillende scenario's uitgevoerd waarin verbetering van NYHA klassen niet meer mogelijk is (zie Paragraaf 3.5.3 Scenarioanalyses). De scenarioanalyses laten zien dat de ICER licht toeneemt wanneer geen verbetering wordt meegenomen na de geobserveerde periode. Tijdens externe validatie werd het onwaarschijnlijk gevonden dat na de geobserveerde periode geen verbeteringen meer mogelijk zullen zijn.

Tabel 4: Maandelijks transitiekansen na 30 maanden in de BSC arm

	To NYHA I	To NYHA II	To NYHA III	To NYHA IV
From NYHA I	0,990	0,010	0,000	0,000
From NYHA II	0,010	0,977	0,010	0,003
From NYHA III	0,000	0,020	0,980	0,000
From NYHA IV	0,000	0,000	0,000	1,000

BSC = Best Supportive Care; NYHA = New York Heart Association

Tabel 5: Maandelijks transitiekansen na 48 maanden in de tafamidis + BSC arm

	To NYHA I	To NYHA II	To NYHA III	To NYHA IV
From NYHA I	0,9935	0,0065	0,0000	0,0000
From NYHA II	0,0062	0,9755	0,0168	0,0015
From NYHA III	0,0000	0,0290	0,9710	0,0000
From NYHA IV	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

BSC = Best Supportive Care; NYHA = New York Heart Association

Discussie transitiekansen

De registratiehouder heeft toegelicht waarom het correct is dat tot de 95e maand in het model het aantal patiënten in de NYHA I klasse toeneemt in de tafamidis + BSC

arm. Wanneer de impact van de transitiekansen worden omgezet naar absolute aantallen is deze trend volgens de registratiehouder te verklaren. De transitiekans van NYHA I naar II is groter dan van II naar I. Omdat in NYHA II zich meer patiënten bevinden verschuiven er dus meer patiënten van NYHA klasse II naar NYHA klasse I dan andersom. Wanneer er gekeken wordt naar hoe mortaliteit over de NYHA-klassen verdeeld wordt kan men zien dat de grootste proportie van patiënten overleden zijn in NYHA-klassen II/III. Op den duur neemt de proportie levende patiënten in NYHA I daarom toe.

Conclusie transitiekansen

Hoewel de uitleg het verloop in het model verklaart blijft het Zorginstituut zich afvragen of het valide is dat tot de 95e maand in het model het aantal patiënten in de NYHA I klasse toeneemt in de tafamidis + BSC arm.

2.8.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de ATTR-ACT studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L vragenlijst. Deze data zijn aangepast naar de Nederlandse tarieven. Een overzicht van de gebruikte utiliteiten staat in Tabel 6 en 7.

Tabel 6: Utiliteiten per NYHA klasse in de tafamidis + BSC arm

Health State	Utility Value	SE	Data Source/Notes
NYHA I	0,839	0,010	Post-hoc analyses of
NYHA II	0,792	0,008	ATTR-ACT trial utility
NYHA III	0,663	0,014	scores – weighed by NL
NYHA IV	0,491	0,085	tariffs

BSC = Best Supportive Care; NYHA = New York Heart Association; SE = Standard Error.

Tabel 7: Utiliteiten per NYHA klasse in de BSC arm

Health State	Utility Value	SE	Data Source/Notes
NYHA I	0,846	0,018	Post-hoc analyses of
NYHA II	0,767	0,010	ATTR-ACT trial utility
NYHA III	0,660	0,013	scores – weighed by NL
NYHA IV	0,316	0,072	tariffs

BSC = Best Supportive Care; NYHA = New York Heart Association; SE = Standard Error.

Er zijn geen disutiliteiten berekend met betrekking tot adverse events en ziekenhuisopname omdat aangenomen is dat deze disutiliteiten bij het bepalen van de EQ-5D-3L zijn meegenomen. In een scenario analyse heeft de registratiehouder gerekend met een maandelijkse disutiliteit van 0,01 voor de mantelzorg.

2.8.3

Kosten

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

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2019.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband

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

Tafamidis kosten en treatment discontinuation

Voor het bepalen van de kosten van tafamidis gaat de registratiehouder uit van de relatieve doseringsintensiteit (RDI) zoals gemeten in de ATTR-ACT studie. Deze was 97,07%. Een RDI van 100% betekent dat de patiënt de gehele geplande dosering heeft gekregen. Gebaseerd op de dagelijkse kosten van tafamidis en de RDI zijn de kosten per cyclus €9.920,15 (Tabel 8).

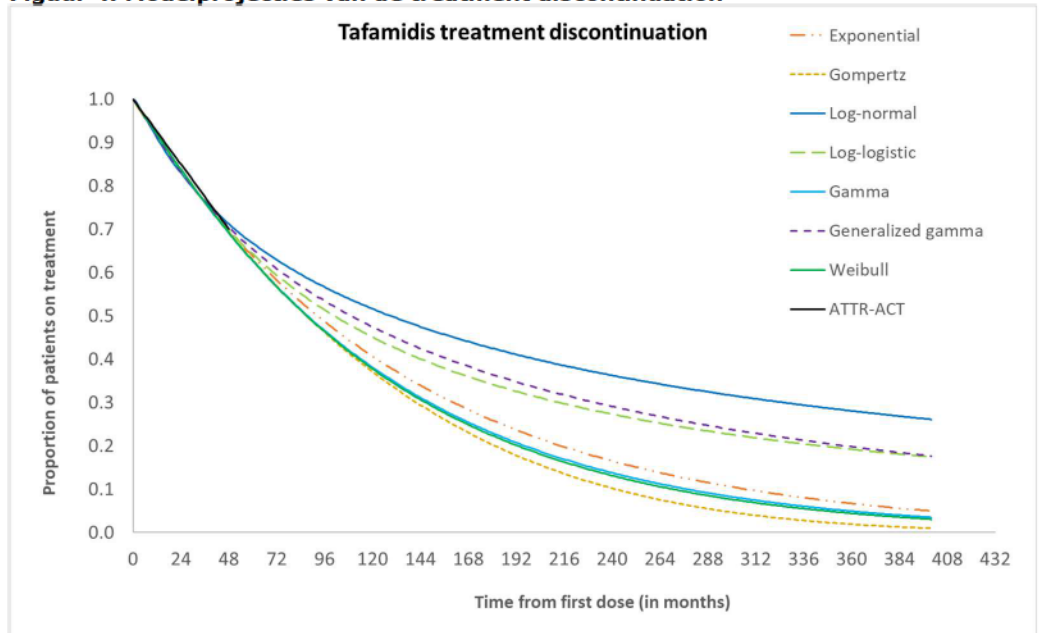
Tabel 8: Geneesmiddelenkosten tafamidis

Treatment	Formulation Size	Number of Units to Achieve Daily Dose	Price per Daily Dose (excl. VAT)	RDI	Cost per Cycle
Tafamidis	61 mg	1	€335,76	97,69%	€9.998,20

RDI = relative dose intensity.

De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van de treatment discontinuation data uit de ATTR-ACT studie en de extensie studie. Hier is gevonden dat ongeveer 30% van de patiënten die in leven was na 40 maanden gestopt waren met de behandeling. De registratiehouder heeft de beschikbare discontinuation data (49 maanden) geëxtrapoleerd om een inschatting te maken van het aantal patiënten onder behandeling (Figuur 4). De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit, visuele inspectie, klinische plausibiliteit en validatie door klinici in Nederland, de Exponential distributie is gekozen. De andere distributies zijn onderzocht in scenario analyses.

Figuur 4: Modelprojecties van de treatment discontinuation



De registratiehouder gaat ervanuit dat er geen vermindering is in de effectiviteit wanneer patiënten stoppen met de behandeling. Zij geeft hiervoor de volgende argumenten:

- De effectiviteit is geanalyseerd vanuit de ITT populatie waarbij na 30 maanden nog 80% van de patiënten behandeld werd en na 40 maanden werd nog 70% behandeld met tafamidis. Dit betekent dat het behandelingseffect dat nu gemodelleerd is al gecorrigeerd is voor behandeling discontinuatie. Indien alle patiënten nog behandeld zouden worden is het heel aannemelijk dat het behandelingseffect nog hoger zou liggen.
- Daarnaast is ondanks de toename in discontinuatie, cross-over in de placebo arm naar tafamidis een verbetering gezien in de relatieve en absolute effectiviteit van tafamidis.
- Tafamidis is geen symptoombehandeling maar een disease modifying behandeling welke ervoor zorgt dat de ziekte stabiliseert. Hierdoor is het zeer aannemelijk dat het behandelingseffect constant zal blijven over tijd.

Discussie treatment discontinuation

Het Zorginstituut is van mening dat de (extrapolatie van) de treatment discontinuation een onzekere factor is die niet ondersteund wordt door voldoende data. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd (zie paragraaf 3.5.3 Scenarioanalyses):

- Extrapolatie met alternatieve curves
- Scenario waar geen sprake is van treatment discontinuation na maand 48 (laatst geobserveerde data)
- Scenario waar wordt gekeken naar treatment waning effect waarbij patiënten die na maand 48 (laatst geobserveerde data) stoppen met de behandeling een afnemend behandelings effect van tafamidis + BSC hebben. Treatment discontinuation als geëxtrapolleerd met de exponentiële curve blijft het aandeel patiënten op tafamidis behandeling bepalen. Na 48 maanden wordt een survival hazard ratio (HR) van 0.70 toegepast op de patiënten die stoppen met tafamidis behandeling. Deze HR is berekend op basis van de survival hazard tussen tafamidis + BSC en placebo + BSC uit ATTR-ACT studie na 30 maanden follow-up.

Conclusie treatment discontinuation

Volgens het Zorginstituut is het te optimistisch om te veronderstellen dat het behandel-effect gedurende de looptijd van het model aan blijft houden na het staken van tafamidis. Het Zorginstituut is van mening dat een afnemend behandel-effect na de geobserveerde periode onderdeel moet zijn van de base case. Het is onduidelijk waarom het toepassen van treatment waning in de scenarioanalyses zo weinig impact lijkt te hebben op de kosteneffectiviteit.

In Tabel 9 staat een overzicht van het behandelregime en de medicijnkosten voor de BSC. De kosten zijn gebaseerd op www.medicijnkosten.nl.¹² Het behandelregime is bepaald in overleg met Nederlandse experts.

Tabel 9: Medicijnkosten en behandelregime voor BSC

Items	Drug	Price per dose	Prescribed to % patients	Price per day (excl. VAT)	
Combination of diuretics and lisdiuretics	• Furosemide 40-120 mg (tablet) 1xday, OR	€0,03 - €0,25	100%	€0,43	
	• Bumetanide 1-5mg (tablet) 1xday.	€0,04 - €0,30			
	In combination with:				
	• Spironolacton 25 mg (tablet) 1 x day, OR	€0,03			
	• Eplerenon 25-50 mg (tablet) 1 x day	€0,15 - €1,04			
Beta blockers	• Bisoprolol 2.5 mg (tablet) 1xday, OR	€0,02	10%	€0,02	
	• Carvedilol 12.5 mg (tablet) 2xday, OR	€0,06			
	• Nebivolol 2.5 mg (tablet) 1xday, OR	€0,18			
	• Metoprolol 12.5 mg (tablet) 3xday	€0,14			
For arrhythmias	• Amiodaron 100-400 mg (tablet) per day	€0,55 - €0,50	10%	€0,05	
				Total: €0,49	

BSC = Best Supportive Care.

Kosten van bijwerkingen

Er wordt in het model rekening gehouden met kosten die gerelateerd zijn aan de bijwerkingen, deze kosten worden per cycli berekend. Het gaat hierbij om diarree en urineweginfectie. De kans op het krijgen van deze bijwerkingen per cycli en de kosten per bijwerking staan in Tabel 10.

Tabel 10: Kans op en kosten van bijwerkingen

Adverse events	Tafamidis + BSC	BSC	Cost per event	Data Source/Notes
Diarrhoea	0,4%	0,8%	€265,00	NZa DBC costs. 2019. DBC: 119499078 - 1 or 2 consult at outpatient clinic/ consults over phone for diseases of the digestive system. Available at: https://www.opendisdata.nl/ ¹³

Urinary tract infection	0,3%	0,6%	€540,00	NZa DBC costs. 2019. DBC: 149999048 - Treatment or examination and/or more than 2 outpatient clinic visits/ consult over phone and/or day treatment for a urinary tract infection or prostate related disorder. Available at: https://www.opendisdata.nl/ ¹³
-------------------------	------	------	---------	--

AE = Adverse Events; BSC = Best Supportive Care.

Cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames

In elke cyclus van het model werden er kosten gerekend voor CV gerelateerde ziekenhuisopnames. De kans per cyclus op het krijgen van een CV gerelateerde ziekenhuisopname en de gemiddelde duur van deze opname staat voor tafamidis + BSC in Tabel 11 en voor BSC in Tabel 12.

Tabel 11: Kans op en duur van CV gerelateerde ziekenhuisopnames voor de tafamidis + BSC arm

NYHA class	Rate per 6 months	Per-cycle probability	Duration (days)	Data Source/Notes
I	0,1161	1,9%	0,8264	Post-hoc analyses of ATTR-ACT trial CV-hospitalisations – adjusted for exposure time within each NYHA class (censored model) ¹⁴
II	0,2966	4,8%	2,5358	
III	0,8220	12,8%	5,7110	
IV	1,3364	20,0%	8,6667	

BSC = Best Supportive Care; CV = Cardiovascular; NYHA = New York Heart Association.

Tabel 12: Kans op en duur van CV gerelateerde ziekenhuisopnames voor de BSC arm

NYHA class	Rate per 6 months	Per-cycle probability	Duration (days)	Data Source/Notes
I	0,3073	5,0%	2,0194	Post-hoc analyses of ATTR-ACT trial CV-hospitalisations – adjusted for exposure time within each NYHA class (censored model) ¹⁴
II	0,3641	5,9%	3,4015	
III	0,8081	12,6%	6,6528	
IV	0,3250	5,3%	1,3000	

BSC = Best Supportive Care; CV = Cardiovascular; NYHA = New York Heart Association.

Discussie ziekenhuisopnames

Opvallend is de hogere kans op een ziekenhuisopname in de tafamidis + BSC arm voor patiënten in NYHA klasse IV. De registratiehouder geeft aan dat dit komt omdat patiënten in de tafamidis + BSC arm langer leven en daarom de kans op het bereiken van de NYHA klasse IV toeneemt, daarmee wordt de kans op een ziekenhuisopname ook groter. Het Zorginstituut vraagt zich af of het terecht is om verschillende kansen op opname en duur van opname te rekenen voor beide armen.

Conclusie ziekenhuisopnames

De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarin de kans en duur van ziekenhuisopnames NYHA klasse specifiek zijn, en gelijk voor de behandelarmen. Dit laat weinig effect zien op de ICER.

Een overzicht van de kosten per dag voor een ziekenhuisopname staan in Tabel 13.

Tabel 13: Kosten per dag voor een CV gerelateerde ziekenhuisopname

Hospitalisation unit	Cost per unit	Data Source/Notes
Cost per CV-related hospitalisation day	€508,37	Costs in 2014€ - nursing day, weighted price for a hospital day in a general and academic hospital, based on the number of hospital days (general: academic 8304:1660) - ZIN Kostenhandleiding - inflated to 2019 ¹⁵

CV = Cardiovascular.

Kosten voor het monitoren van de ziekte

In het model worden per cyclus kosten gerekend voor het monitoren van de ziekte, de kosten zijn gedefinieerd per NYHA klasse. Hoe het monitoren voor patiënten met ATTR-CM eruitziet heeft de registratiehouder bepaald in overleg met klinisch experts. Het monitoren wordt intensiever in de hogere NYHA klasse, echter in NYHA klasse IV is het monitoren minder omdat de prognose van deze patiënten erg slecht is en daarom veel testen geen toegevoegde waarde heeft is. In Tabel 14 staat een overzicht van het zorggebruik en de kosten van het monitoren. Klinisch experts hebben aangegeven dat alle tests en scans plaatsvinden gedurende hetzelfde bezoek aan het ziekenhuis.

Tabel 14: Overzicht van het zorggebruik en de kosten van het monitoren van de ziekte

Resource item	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Unit costs	Data Source/Notes
Specialist visit	2 x per year	2 x per year	4 x per year	4 x per year	€55,54	ZIN Kostenhandleiding ¹⁵
ECG	1 x per year	2 x per year	4 x per year	1 x per year	€62,53	ZIN submission dossier Ivabradine (Procoralan) ¹⁶
Echocardiograph	1 x per year	1 x per year	1 x per year	1 x per year	€144,71	NZa DBC tariff table ¹⁷
Heart failure nurse	-	2 x per year 30-45 minutes	4 x per year 30-45 minutes	4 x per year 30-45 minutes	€8,65	ZIN Kostenhandleiding ¹⁵
Blood test	1 x per year	2 x per year	3 x per year	1 x per year	€15,67	NZa DBC tariff table ¹⁷
Holter	1 x per year	1 x per year	1 x per year	1 x per year	€49,33	NZa DBC tariff table ¹⁷
CMRI	1 x per year	1 x per year	1 x per year	-	€391,03	NZa DBC tariff ¹⁷

CMRI = Cardiac magnetic resonance imaging; ECG = Electrocardiography; NYHA = New York Heart Association.

Cardiale implantaten

Klinisch experts hebben aangegeven dat een deel van de patiënten een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) (ongeveer 5%) of een pacemaker krijgt (ongeveer 10%). Deze experts gaven aan dat ze in de huidige situatie geen verschil verwachten in het percentage tussen beide armen, echter in de toekomst mogelijk wel. De registratiehouder heeft dit onderzocht in een scenarioanalyse. In

het model is er vanuit gegaan dat patiënten eenmalig een cardiale implantaat kunnen krijgen, de kosten hiervoor zijn eenmalig berekend in de eerste cyclus van het model (Tabel 15).

Tabel 15: Kosten van cardiale implantaten

Items	Price	Source	Prescribed to % patients	Price (one-off)
ICD	€21.115	NZa DBC costs ¹³	5%	€1.055,75
Pacemaker	€2.095	NZa DBC costs ¹³	10%	€209,50

ICD = Implantable cardioverter-defibrillator .

Kosten voor het levenseinde

De registratiehouder past tot slot ook éénmalig kosten toe die te maken hebben met het levenseinde à €5.722,58. Dit bedrag is gebaseerd op de DBC code voor palliatieve zorg gedurende een ziekenhuisopname.¹⁷

Patiënt en familiekosten

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

Reiskosten

In het model zijn ook de reiskosten meegenomen die gerelateerd zijn aan het zorggebruik. Hierbij is de aanname gedaan dat een derde van de patiënten met de auto reizen (€0,20 per kilometer), een derde met de taxi (€2,77 per kilometer) en een derde met het OV (€0,20 per kilometer). Voor patiënten die met de auto reizen zijn parkeerkosten meegenomen van €3,12 en voor patiënten die met de taxi reizen is een 'start tarief' gerekend van €3,07. Gemiddeld komen de reiskosten per ziekenhuisbezoek uit op €16,60. De registratiehouder heeft de kosten gebaseerd op de kostenhandleiding en geüpdatet naar 2018 kosten.¹⁵ Deze kosten zijn opgeteld bij de kosten van het monitoren van de ziekte.

Kosten van informele zorg

In de base-case analyse zijn de kosten van informele zorg (mantelzorg) meegenomen. De registratiehouder heeft in de literatuur gezocht naar het aantal uren mantelzorg per patiënt maar kon daar geen geschikte bron vinden. Het aantal uren zoals gebruikt in het model is uiteindelijk bepaald in overleg met klinisch experts.¹⁸ Een overzicht van de uren staat in Tabel 16. Het aantal uren is vervolgens vermenigvuldigd met de referentie prijs voor informele zorg (€14,57).¹⁵

Tabel 16: Aantal uren informele zorg per NYHA klasse

NYHA class	Number of caregiver hours per week	Number of caregiver hours per cycle
I	0	0
II	5	21.74 (=365.25/7/12*5)
III	15	65.22 (=365.25/7/12*15)
IV	45	195.67 (=365.25/7/12*45)

NYHA = New York Heart Association.

Kosten in andere sectoren

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

In het model zijn productiviteitsverliezen meegenomen bij een ziekenhuisopname en bij het overlijden van de patiënt. De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een normale distributie om een inschatting te maken hoeveel patiënten onder de pensioengerechtigde leeftijd zitten, aangezien de gemiddelde leeftijd in het model 74,34 jaar is.¹⁹ In de eerste cyclus van het model gaat het om 12,44% van de patiënten. Dit komt overeen met de data uit de ATTR-ACT studie waar 13% van de patiënten jonger dan 66 was en 15,7% jonger dan 67.

Vervolgens is een inschatting gemaakt welk percentage van de patiënten onder de pensioen leeftijd nog werkt, dit is per NYHA klasse bepaald en gebaseerd op het sacubitril/valsartan rapport en input van klinisch experts (Tabel 17).²⁰ De experts gaven wel aan dat het lastig is om het aantal uren te baseren op de NYHA klasse omdat dit niet altijd een goede maat is voor de disability als gevolg van ziekte.

Tabel 17: Percentage patiënten die nog kunnen werken

	Ability to work
NYHA I	88%
NYHA II	61%
NYHA III	17%
NYHA IV	1%

NYHA = New York Heart Association.

Voor het berekenen van de productiviteitsverliezen is gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. Er is uitgegaan van een frictieperiode van 12 weken, wat neerkomt op 60 werkdagen.²¹ De registratiehouder heeft berekend dat de gemiddelde productiviteitskosten per dag €182,13 zijn (Tabel 18). Deze kosten zijn toegepast in het model bij een ziekenhuisopname en bij het overlijden van de patiënt (gecorrigeerd voor het percentage werkende).

Tabel 18: Productiviteitsverlies

Parameter	Men	Women	Source
Distribution	90%	10%	ATTR-ACT trial ⁵
Productivity cost/hour per working person	€40,48	€33,75	Kostenhandleiding ¹⁵
Productivity cost/day per working person	€323,82	€269,99	8 hours per day
Gross participation	67,10%	53,50%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline ²²
Part-time job	22%	77%	
Smallest part-time job: 1-11 hrs/week	4%	10%	45-75 years, CBS 2018 data/Statline ²²
Small part-time job: 12-20 hrs/week	3%	14%	45-75 years, CBS 2018 data/Statline ²²
Middle sized part-time job: 20-28 hrs/week	5%	29%	45-75 years, CBS 2018 data/Statline ²²
Large part-time job: 28-35 hrs/week	10%	24%	45-75 years, CBS 2018 data/Statline ²²
Full-time job	78%	23%	45-75 years, CBS 2018 data/Statline ²²
Productivity cost/day per person	€196,78	€95,61	Corrected for gross participation and part-time employment
Productivity cost/day per person monitored during working hours	€186,92		Weighted average men/women

Indirecte medische kosten

In een scenario analyse heeft de registratiehouder de indirect medische kosten meegenomen, gebaseerd op de Practical Application to Include Future Disease Costs (PAID) tool, version 1.3.^{21,23} Voor het bepalen van de kosten zijn alle ziektes geïnccludeerd behalve hart falen.

2.8.4

Modelaannames

In Tabel 19 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 19: Modelaannames

Assumption	Rationale/Support	Source
Efficacy results from the ATTR-ACT trial are generalisable to the Netherlands.	Best available data. Dutch clinical experts agreed that the ATTR-ACT trial population is reflective of the expected Dutch population eligible for tafamidis treatment.	ATTR-ACT trial ^{4,5} Dutch clinical expert opinion ¹⁸
Time horizon is lifetime.	Represents a lifetime time horizon to capture all benefits on cost and outcomes associated with tafamidis.	ZIN guideline ²¹
Patient distribution data from the trial were used in parametric modelling functions to extrapolate OS curves beyond the trial period.	Extrapolation beyond the ATTR-ACT trial follow-up period is required to model efficacy over the time horizon. Standard parametric functions, as recommended by the NICE TSD 14, were used.	NICE TSD 14 ²⁴
OS curves for each treatment group	Fitting separate parametric models to	NICE TSD

Assumption	Rationale/Support	Source
were extrapolated independently of each other.	each treatment arm involves fewer assumptions, the log-cumulative hazards of both treatments are not parallel, and it is a justified approach when the extrapolation uses patient-level data. Besides that, due to differences in disease-modification by treatment, one would expect different shapes in survival curves.	14 ²⁴
The Exponential curve was selected to extrapolate tafamidis + BSC survival for baseline NYHA class I/II over a lifetime. General population mortality was applied.	This curve predicted clinically relevant survival for the patient population and provided a good statistical fit to the KM data (i.e., lowest AIC and BIC).	Dutch clinical expert opinion ¹⁸
The Gompertz curve was selected to extrapolate BSC survival for baseline NYHA class I/II over a lifetime.	This curve predicted clinically relevant survival for the patient population and provided the best statistical fit to the KM data (i.e., lowest AIC and BIC).	Dutch clinical expert opinion ¹⁸
Patient distribution data from the trial were used to distribute patients by NYHA class over the first 30/47-months in the model. The distributions were assumed to be constant between each observation time point.	Observed trial data were used as much as possible, but data were unavailable for each month between the 6-month assessment time points.	ATTR-ACT trial ^{4,5}
NYHA class transition probabilities after the observed period were calculated from month 24 to month 30 for BSC and from month 30 to month 48 for tafamidis + BSC, as it was assumed that the long-term benefit of BSC and tafamidis + BSC on disease progression was stabilized by then. The transition probabilities are constant over the remainder of the time horizon.	The transition probabilities are based on trial data. The calculated probabilities were similar to NYHA class transition probabilities in a previous published economic study.	Ford <i>et al.</i> (2012) ²⁵
Proportion of patients receiving tafamidis treatment was extrapolated using the Exponential function.	Discontinuation was observed in the trial's ITT population, and the Exponential was most in line with clinical expectation.	Dutch clinical expert opinion ¹⁸
The probability of receiving transplants was set to 0%.	From clinician input and published literature, cardiac transplants in the ATTR-CM population are rare and are not common practice in the Netherlands.	Dutch clinical expert opinion ¹⁸
It is assumed that all patients die at the maximum age of 101 years.	The expected proportion of the general population alive is below 1.0% at age 101. Because of that, it is assumed that all patients die at the maximum age of 101 years.	CBS ²⁶
Trial CV hospitalization rates taken from the ATTR-ACT trial are reflective of Dutch setting.	Due to lack of a better data source and as efficacy data is based on the ATTR-ACT trial, these hospitalisation rates were assumed to be the best available source. Clinical experts were consulted to confirm the trend over the NYHA classes and the	ATTR-ACT trial ^{4,5}

Assumption	Rationale/Support	Source
No disutilities associated with adverse events or hospitalisations were applied.	treatment dependency. It was assumed that such disutility is already captured in the trial-based EQ-5D-3L data.	Assumption
When calculating travel costs, one third of these travels were assumed to be made by car, one third by taxi, and one third by public transport.	Uniformly distributed in the absence of data	Assumption of data

2.9 Validatie

2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

De registratiehouder geeft aan dat het niet mogelijk is om het model te vergelijken met andere modellen omdat ATTR-CM een zeldzame ziekte is en er dus weinig publicaties beschikbaar zijn. Ondanks de vergelijkbaarheid met hartfalen modellen is de registratiehouder van mening dat het niet betekenisvol is om daarmee te vergelijken omdat de keuzes die voor het model gemaakt worden erg verschillend zijn. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een vergelijking gemaakt met andere modellen met betrekking tot hartfalen. De registratiehouder heeft gekeken naar andere producten die door het Zorginstituut zijn beoordeeld:

Ivabradine

De uitkomstmaten van het ivabradine model (CV en non-CV mortaliteit, ziekteprogressie o.b.v. NYHA klasse, hospitalisaties en kwaliteit van leven) komen in grote lijnen overeen met het tafamidis model. Het ivabradine model (Zorginstituut, 2013) gebruikt ook twee gezondheidstoestanden: 'alive' en 'death'. In de gezondheidstoestand 'alive' werden patiënten toegewezen aan een NYHA-klasse (I – IV). Iedere NYHA-klasse was vervolgens geassocieerd met een verschillende utiliteit en zorgconsumptie en risico op ziekenhuisopnames. Daarnaast werd naast overleving en NYHA-klasse verdeling ook een additioneel behandelingseffect voor ivabradine toegevoegd onafhankelijk van de NYHA-klassen. Er werd namelijk voor de utiliteiten een constant behandelingsvoordeel van 0.014 toegepast bij de ivabradine arm. Ook is de ivabradine behandeling naast de NYHA-klassen een van de parameters die de kans op ziekenhuisopnames voorspelt.

De manier waarop de verdeling over de NYHA-klassen gemodelleerd wordt is verschillend tussen het tafamidis model en het ivabradine model; in het ivabradine model worden de verschillende NYHA-klassen niet beschouwd als gezondheidstoestanden waar transities tussen konden plaatsvinden maar werd in iedere cyclus een bepaalde NYHA-klasse verdeling verondersteld met behulp van een proportional odds model. De methoden zijn anders maar in beiden modellen wordt het behandelingseffect gemeten via overleving en NYHA klassen.

In het ivabradine model was het risico op CV overlijden gebaseerd op een parametrische survivalcurve, waarbij een HR was toegepast om behandelingseffect te modelleren (proportional hazards). In het tafamidis model is gebruik gemaakt van twee onafhankelijke overlevingscurves gezien de proportional hazards assumptie niet opgaat vanwege het ziekte stabiliserende effect. De kans op hospitalisaties was geschat met een Poisson regressie model in het ivabradine model, zodat een constante fractie binnen NYHA-klassen ontstond.

Sacubitril/valsartan

Voor sacubitril/valsartan was in 2016 een economisch model (Zorginstituut, 2016) ontwikkeld om drie uitkomsten over tijd te kunnen voorspellen: sterfte, ziekenhuisopnames en kwaliteit van leven. Deze drie aspecten waren gemodelleerd

door het gebruik van een op regressieanalyses gebaseerd Markov model met twee gezondheidstoestanden: leven en dood. Parametrische overlevingsmodellen werden gebruikt om de korte termijn studieresultaten te extrapoleren naar een levenslange tijdshorizon. Ook hier werd een HR voor CV mortaliteit tussen de twee behandelarmen toegepast. In de analyse werd geen direct onderscheid gemaakt tussen de NYHA-klassen. De kans op ziekenhuisopnames ongeacht oorzaak werd voorspeld door het gebruik van een negatieve binominale regressieanalyse met baseline kenmerken en behandeling als voorspellers.

Het conceptuele model is gevalideerd door de modelstructuur, aannames en survival extrapolatie te vergelijken met gepubliceerde studies en in overleg met een Amerikaanse klinisch expert.

Recentelijk is echter een studie gepubliceerd over de kosteneffectiviteit van tafamidis door Kazi et al.⁸ Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een vergelijking opgesteld met dit model.

Kazi et al. heeft gebruik gemaakt van een Markov model waarbij de kosten-effectiviteit, gebruikmakend van een US gezondheidszorg perspectief, van tafamidis vergeleken is met 'usual care' gebaseerd op 30 maanden follow-up data.⁸ Het Markov model met een cyclusduur van 1 maand bestond uit 2 stadia: 'Alive' & 'Dead'. In het Alive stadium konden patiënten verder leven met 'hartfalen', een CV hospitalisatie (fataal of niet fataal) ondergaan of overlijden aan CV of niet-CV gerelateerde oorzaken. Overleving is bepaald op basis van de ATTR-ACT studie waarbij alleen gekeken is naar de 30 maanden data en dus een onderschatting geeft van de overlevingswinst (reductie totale sterfte is toegenomen met een langere follow-up). Voor de eerste 18 maanden is een Weibull model toegepast, welke gebruikt is voor beide armen. Om de overleving tussen 18 en 30 maanden te modelleren is er gebruik gemaakt van een ander Weibull model waarbij proportional hazards is aangenomen door de 30 maanden HR toe te passen op de usual care arm om de overleving van tafamidis te voorspellen. De resultaten zijn geëxtrapoleerd door hetzelfde Weibull model te gebruiken en de HR constant te houden voor de tijdsperiode na 30 maanden. Voor de ziekenhuisopnames is uitgegaan van 0.70 CV hospitalisaties per jaar in de usual care arm en voor tafamidis is een reductie van 32% daarop toegepast. Om de utiliteiten per arm over tijd te bepalen is de KCCQ-OS omgezet naar de EQ-5D middels mapping. Kosten van opnames en monitoring waren geïncludeerd in het model.

Het model van Kazi et al.⁸ verschilt volgens de registratiehouder op een aantal aspecten:

- Er wordt geen rekening gehouden met het geobserveerde effect van tafamidis op de vertraging van ziekteprogressie. Er is geen gebruik gemaakt van NYHA klassen en dus ook niet het effect van tafamidis op die NYHA klasse verdeling.
- Overleving is gebaseerd op verschillende tijdsafhankelijke overlevingscurves waarbij aangenomen is dat er sprake is van proportional hazards en het behandel-effect dus niet toeneemt over tijd, wat tegenstrijdig is met wat gezien wordt in de ATTR-ACT en de LTE studies. Terug te zien is dat de meest optimistische curve van Kazi et al. na 30 maanden onder de geobserveerde data uit de LTE gaat lopen en dus de extrapolatie onderschat de geobserveerde overleving. Daarnaast is er uitgegaan van de totale populatie en niet per baseline NYHA klasse subgroep zoals gedaan is in het Nederlandse model vanwege eerder toegelichte argumenten. De piecwise analyse maar ook de KM data laten ook zien dat na 15,5 maanden in tegenstelling tot 18 maanden de geobserveerde overlevingscurves van de baseline NYHA klassen I/II groep al uit elkaar gaan lopen.
- Het aantal ziekenhuis opnames per jaar is constant en niet afhankelijk van NYHA

klasse. Er is een HR toegepast om het effect van tafamidis op het ziekenhuisopnames te modeleren.

- Utiliteiten zijn per arm berekend op basis van de KCCQ-OS. Ze zijn in tegenstelling tot het Nederlandse model niet NYHA klasse specifiek maar afhankelijk van tijd.

2.9.2 *Validatie van de input data*

De registratiehouder heeft verschillende Nederlandse klinische experts geconsulteerd om de inputgegevens voor de effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten in het model te valideren. Het verslag van dit overleg heeft de registratiehouder toegevoegd aan het dossier. Het model is verder gevalideerd door een gezondheidseconoom, hier zijn ook de model structuur en verschillende extrapolaties besproken en gevalideerd. Verslagen van de validatiestappen, ook met betrekking tot de extrapolatie van het behandelingseffect, zijn toegevoegd aan het dossier.

2.9.3 *Technische validatie*

Het model is technisch gevalideerd door het bedrijf die het model heeft gemaakt (Cornerstone). De registratiehouder heeft daarnaast ook aan Pharmerit International gevraagd om het model te controleren. Dit rapport is door de registratiehouder toegevoegd aan het dossier.

2.9.4 *Output validatie*

De registratiehouder heeft de verschillende extrapolaties die in het model gebruikt zijn voorgelegd aan de klinisch experts en de geconsulteerde gezondheidseconoom. Hierbij is ook de geschatte overlevingswinst getoond. De experts gaven aan dat de gebruikte extrapolaties realistisch zijn.

2.10 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

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

2.10.1 *Univariate & probabilistische gevoeligheidsanalyses*

De registratiehouder heeft veel parameters onderzocht in de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA), een overzicht is te vinden in bijlage 1 (dit overzicht komt uit het dossier van de registratiehouder). Voor de PSA heeft de registratiehouder 10.000 simulaties gerund.

Waar mogelijk wordt er uitgegaan de onder- en bovengrens van de betrouwbaarheidsintervallen van de parameters. Wanneer deze informatie niet beschikbaar is zijn de parameters gevarieerd met +/- 20%. Voor de kansen op events en de utiliteiten is een bèta verdeling aangehouden, voor de kosten en het zorggebruik zijn gamma verdelingen aangehouden.

2.10.2 *Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd rondom de OS extrapolatie zijn schematisch weergegeven in Tabel 20.

Tabel 20: Overzicht van de uitgevoerde scenarioanalyses

	Scenario
0	Base case Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Exponential; BSC: NYHA I/II = Gompertz

-
- 1 Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Gompertz;
BSC: NYHA I/II = Gompertz;
 - 2 Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Weibull;
BSC: NYHA I/II = Gompertz;
 - 3 Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Gamma;
BSC: NYHA I/II = Gompertz;
 - 4 Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Log-logistic;
BSC: NYHA I/II = Gompertz
 - 5 Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Exponential;
BSC: NYHA I/II = Weibull
 - 6 Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Exponential;
BSC: NYHA I/II = Gamma
 - 7 Time horizon = 20 years
 - 8 Treatment discontinuation = Weibull
 - 9 Treatment discontinuation = Gamma
 - 10 Treatment discontinuation = Gompertz
 - 11 Treatment discontinuation min/max;
Gompertz - lognomal
 - 12 Include caregiver disutility = 0.01
 - 13 Low intensity background management
 - 14 Cardiac implants lower rates for tafamidis + BSC
 - 15 Include indirect medical costs
 - 16 Geen transitie tussen de NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden
 - 17 NYHA klassen-baseline verdeling wordt toegepast voor de gehele tijdshorizon
 - 18 Kwaliteit van leven en kosten zijn behandel-specifiek
 - 19 Kwaliteit van leven en kosten zijn niet behandel-specifiek en niet NYHA klassen-specifiek
 - 20 Extrapolatie curve Tafamidis + BSC NYHA klassen I-II – Gamma
 - 21 Gelijke sterftetekansen per NYHA-klasse
 - 22 Geen verbetering naar een lagere NYHA-klasse vanuit NYHA klassen III & IV na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden
 - 23 Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk
 - 24 Alternatieve parametrische curves voor treatment discontinuation
Gompertz - lognomal
 - 25 Geen treatment discontinuation na 48 maanden
 - 26 Geen treatment discontinuation na 40 maanden
 - 27 Treatment waning na 48 maanden – HR 0.69
 - 28 Treatment waning na 40 maanden – HR 0.69
 - 29 Geen transitie tussen de NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & geen treatment discontinuation na 48 maanden
 - 30 Geen transitie tussen de NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Treatment waning na 48 maanden
 - 31 Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Geen treatment discontinuation na 40 maanden
 - 32 Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Geen treatment discontinuation na 48 maanden
 - 33 Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Treatment waning na 40 maanden
 - 34 Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Treatment waning na 48 maanden
 - 35 Behandel-specifieke ziekenhuis waarden (kans en duur)
 - 36 NYHA-specifieke ziekenhuis waarden (kans en duur)
 - 37 Kwaliteit van leven is NYHA klassen-specifiek
 - 38 80 mg – survival settings gelijk aan base case (gepoolde data)
-

2.10.3 *Value Of Information (VOI) analyse*

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

2.11 **Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft in juni 2020 een literatuuronderzoek uitgevoerd in PubMed. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. De registratiehouder geeft aan dat er één kosteneffectiviteitsanalyse is gevonden waar is gekeken naar het effect van tafamidis in ATTR-CM maar dat de resultaten van deze analyse niet toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie (zoals eerder besproken in sectie 2.9.1).

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziekteelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziekteelast (Tabel 21) voor de huidige patiëntgroep. De ziekteelast is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziekteelast tussen de 0,71 en 1,00 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 21: Berekening ziekteelast van ATTR-CM

Resterende QALYs met standaard behandeling	2,13
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	10,00
Absoluut QALY verlies (fair innings)	7,82
Proportional shortfall	0,78

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met Tafamidis resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van placebo + best ondersteunende zorg (zie Tabel 22).

Tabel 22: Incrementele effecten van behandeling met tafamidis + BSC versus BSC, discontering 1,5%

	Tafamidis + BSC	BSC	incrementeel
Gewonnen levensjaren (LYG)	9,42	2,97	6,45
QALYs	7,16	2,13	5,03

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met tafamidis resulteert in €477.096 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 23 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 23: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van tafamidis + BSC versus BSC, discontering 4%

Cost categories	Tafamidis + BSC	BSC	Incremental
Drug costs	€596.034,92	€514,52	€595.520,40
NYHA I	€142.615,95	€38,53	€142.577,42
NYHA II	€311.885,90	€317,15	€311.568,75
NYHA III	€122.429,63	€126,71	€122.302,93
NYHA IV	€19.103,44	€32,14	€19.071,30
Cardiac implants costs	€1.261,12	€1.261,12	€0,00
Hospitalisation costs	€15.029,26	€5.969,74	€9.059,51
NYHA I	€223,19	€134,00	€89,19
NYHA II	€2.720,41	€2.183,92	€536,49
NYHA III	€7.237,54	€3.577,63	€3.659,91
NYHA IV	€4.848,12	€74,20	€4.773,92

Adverse events costs	€174,51	€176,70	€-2,19
<i>NYHA I</i>	€41,76	€13,23	€28,52
<i>NYHA II</i>	€91,31	€108,91	€-17,60
<i>NYHA III</i>	€35,85	€43,51	€-7,67
<i>NYHA IV</i>	€5,59	€11,04	€-5,44
Background management/resource use costs	€7.775,58	€2.882,67	€4.892,91
<i>NYHA I</i>	€1.877,87	€174,75	€1.703,12
<i>NYHA II</i>	€3.401,35	€1.655,04	€1.746,31
<i>NYHA III</i>	€2.089,99	€901,96	€1.188,03
<i>NYHA IV</i>	€406,38	€150,92	€255,46
Indirect costs/caregiver costs	€49.351,77	€21.315,94	€28.035,82
<i>NYHA I</i>	€0,00	€0,00	€0,00
<i>NYHA II</i>	€14.126,17	€6.852,61	€7.273,56
<i>NYHA III</i>	€19.049,73	€8.213,28	€10.836,46
<i>NYHA IV</i>	€16.175,86	€6.250,06	€9.925,80
Loss of productivity costs	€1.075,22	€1.143,22	€-68,00
End of life costs	€3.921,94	€5.082,89	€-1.160,95
Total costs	€674.624,32	€38.346,82	€636.277,50

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €98.682 per LYG en €126.476 per QALY ten opzichte van placebo + best ondersteunende zorg (zie Tabel 24).

Tabel 24: Incrementele kosteneffectiviteit van tafamidis + BSC versus BSC

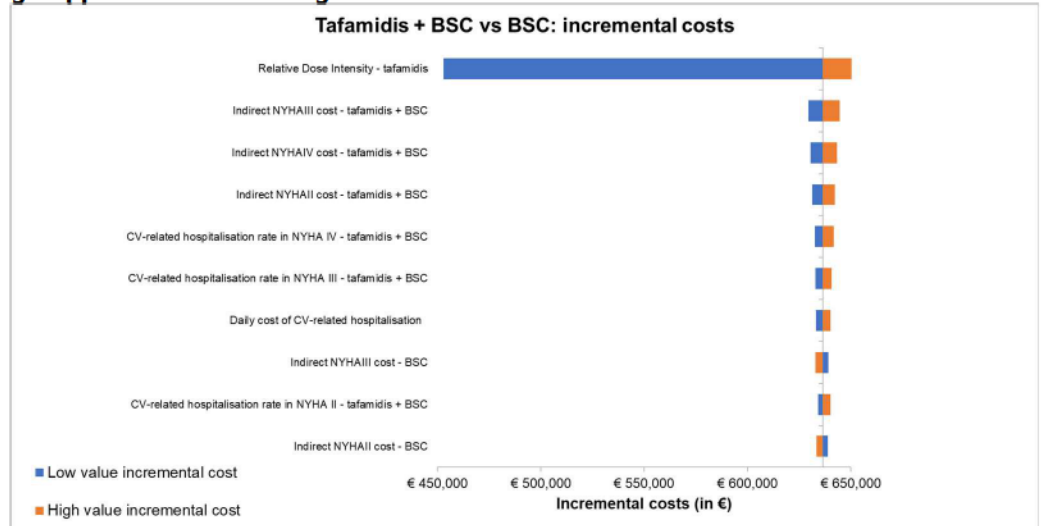
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€98.682 per LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€126.476 per QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 5 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De parameter met het grootste effect is de RDI van tafamidis, wat gezien de kosten van het middel te verklaren valt. Verder valt het vooral op dat de andere parameters relatief weinig effect hebben op de ICER.

Figuur 5: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

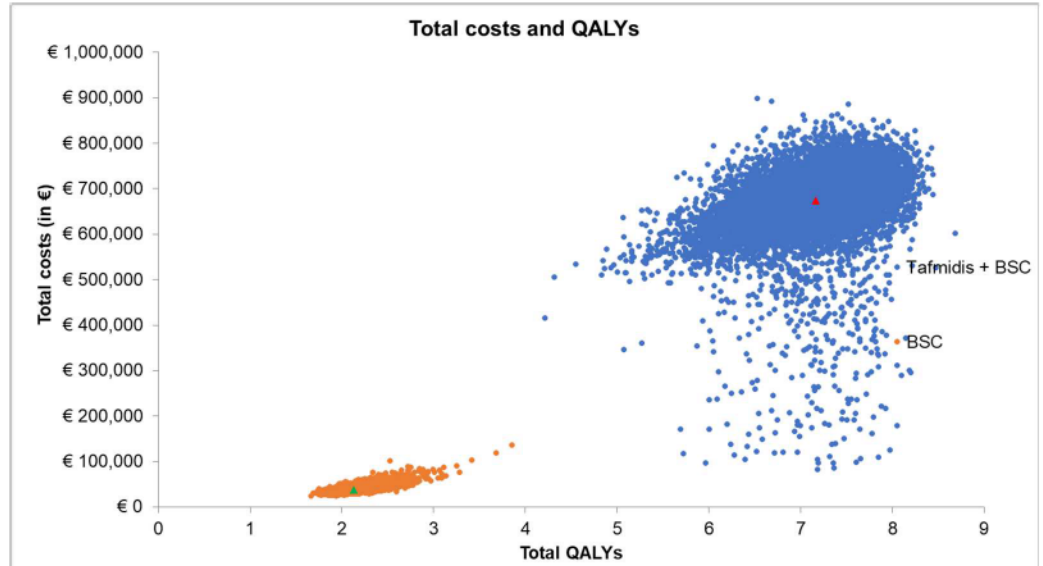


3.5.2

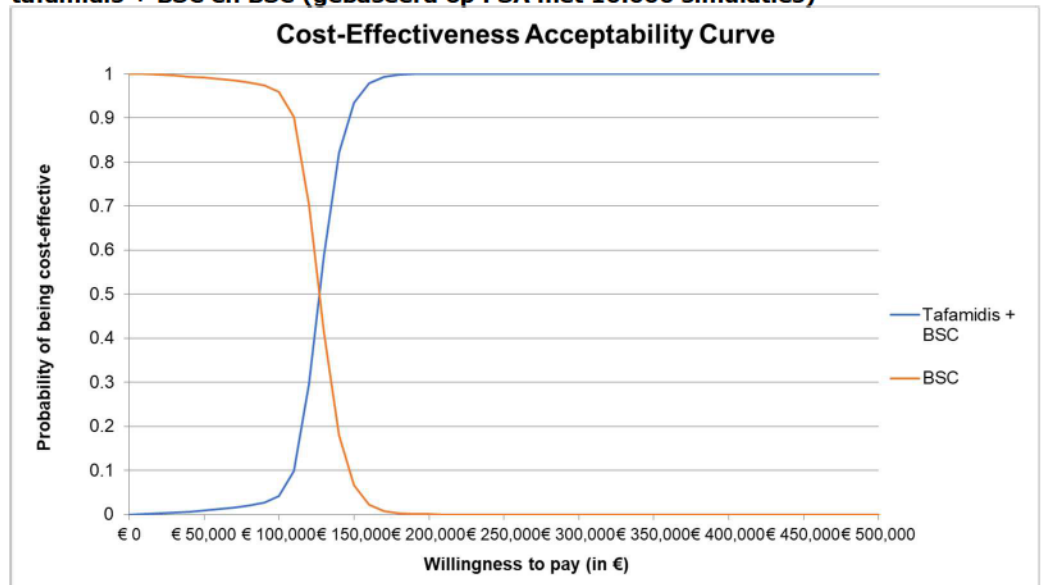
Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De gemiddelde ICER bij 10.000 simulaties komt uit op €125.553 per QALY en ligt daarmee iets lager dan de deterministische ICER (€126.476 per QALY). Figuur 6 en 7 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van BSC weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat tafamidis kosteneffectief is ongeveer 2%. Opvallend is de substantieel grotere wolk voor de tafamidis + BSC arm in vergelijking tot de BSC arm. Volgens de registratiehouder komt dit doordat de mediane overleving van patiënten met ATTR-CM behandeld met placebo + BSC laag is. Een beperkte overleving zorgt ervoor dat er minder onzekerheid is op langer termijn. Vergelijken met tafamidis is een significant groter gedeelte van de placebo + BSC-patiënten al overleden na 30 maanden. Van de placebo + BSC baseline NYHA klassen I/II patiënten is 30% overleden na 30 maanden. Dit betekent dat er al meer events plaatsgevonden hebben, waardoor er minder onzekerheid is in de extrapolatie van overleving voor de placebo + BSC arm.

Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van tafamidis + BSC ten opzichte van BSC: PSA met 10.000 simulaties



Figuur 7: "Cost-effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen tafamidis + BSC en BSC (gebaseerd op PSA met 10.000 simulaties)



3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 25 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 25: Resultaten scenarioanalyses

	Scenario	Cost/life years gained	Cost/QALY
0	Base case Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Exponential; BSC: NYHA I/II = Gompertz	€98.682	€126.476
1	Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Gompertz; BSC: NYHA I/II = Gompertz;	€97.775	€125.473
2	Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Weibull; BSC: NYHA I/II = Gompertz;	€103.065	€131.314
3	Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Gamma; BSC: NYHA I/II = Gompertz;	€102.829	€131.058
4	Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Log-logistic; BSC: NYHA I/II = Gompertz	€100.205	€128.181
5	Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Exponential; BSC: NYHA I/II = Weibull	€108.387	€132.953
6	Tafamidis + BSC: NYHA I/II = Exponential; BSC: NYHA I/II = Gamma	€118.028	€137.635
7	Time horizon = 20 years	€100.523	€128.358
8	Treatment discontinuation = Weibull	€96.704	€123.940
9	Treatment discontinuation = Gamma	€96.949	€124.255
10	Treatment discontinuation = Gompertz	€96.099	€123.164
11	Treatment discontinuation min/max; Gompertz - lognomal	€96.099 - €106.807	€123.164 - €136.888
12	Include caregiver disutility = 0.01	€98.682	€126.588
13	Low intensity background management	€98.522	€126.270
14	Cardiac implants lower rates for tafamidis + BSC	€98.487	€126.225
15	Include indirect medical costs	€109.354	€140.153
16	Geen transitie tussen de NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden		€125.014
17	NYHA klassen-baseline verdeling wordt toegepast voor de gehele tijdshorizon		€118.272
18	Kwaliteit van leven en kosten zijn behandel-specifiek		€119.638
19	Kwaliteit van leven en kosten zijn niet behandel-specifiek en niet NYHA klassen-specifiek		€125.694
20	Extrapolatie curve Tafamidis + BSC NYHA klassen I-II - Gamma		€131.058
21	Gelijke sterftetekansen per NYHA-klasse.		€122.208
22	Geen verbetering naar een lagere NYHA-klasse vanuit NYHA klassen III & IV na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden		€131.436
23	Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk		€136.697
24	Alternatieve parametrische curves voor treatment discontinuation Gompertz - lognomal		€123.164 - €136.888
25	Geen treatment discontinuation na 48 maanden		€153.434
26	Geen treatment discontinuation na 40 maanden		€158.544
27	Treatment waning na 48 maanden - HR 0.69		€128.294
28	Treatment waning na 40 maanden - HR 0.69		€128.572
29	Geen transitie tussen de NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & geen treatment discontinuation na 48 maanden		€151.933
30	Geen transitie tussen de NYHA-klassen na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden &		€127.195

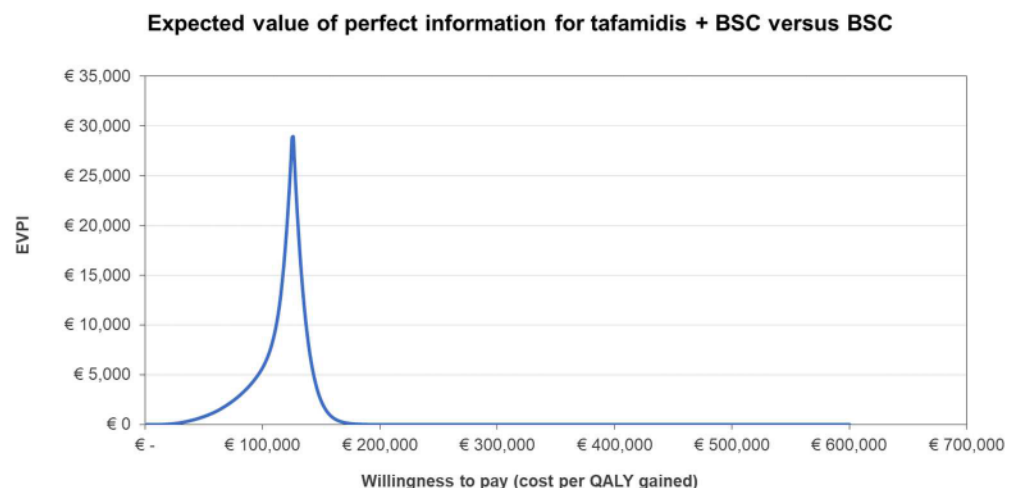
	Treatment waning na 48 maanden	
31	Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Geen treatment discontinuation na 40 maanden	€170.505
32	Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Geen treatment discontinuation na 48 maanden	€165.118
33	Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Treatment waning na 40 maanden	€138.760
34	Geen verbetering van NYHA klassen mogelijk na de in de ATTR-ACT geobserveerde 47 en 30 maanden & Treatment waning na 48 maanden	€138.479
35	Behandel-specifieke ziekenhuis waarden (kans en duur)	€125.484
36	NYHA-specifieke ziekenhuis waarden (kans en duur)	€126.262
37	Kwaliteit van leven is NYHA klassen-specifiek	€130.501
38	80 mg – survival settings gelijk aan base case (gepoolde data)	€125.473

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat tafamidis + BSC bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 2% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kunnen worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor tafamidis bedraagt de EVPI per patiënt €2.901 bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY (Figuur 11). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een klein risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van tafamidis (namelijk niet kosteneffectief). Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid rondom de modelstructuur; de EVPI reflecteert de impact van deze onzekerheden dus niet). Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER, en dus de huidige prijs van tafamidis in het model.

Figuur 11: Resultaten van de VOI analyse, EVPI curve (per patiënt)



4 Discussie en Conclusies

Discussie

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

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

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modelstructuur. De huidige modelstructuur is onnodig complex, wat ten koste gaat van de transparantie van de analyse. Er is een scenario aangeleverd die een 'levend-dood' model benadert, wat resulteert in een ICER die vergelijkbaar (zelfs iets lager) is dan de base-case. Volgens het Zorginstituut suggereert dit dat de kosteneffectiviteit voornamelijk af lijkt te hangen van de algehele overleving en dat de NYHA gezondheidstoestanden weinig invloed hebben.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de algehele overleving (OS) is gemodelleerd. Deze lijkt onrealistisch hoog voor de tafamidis + BSC arm. Veel gezondheidswinst wordt nu gehaald aan het 'einde' van het model, wat een grote impact heeft op de kosteneffectiviteit (ten gunste van tafamidis + BSC).

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

- Volgens het Zorginstituut is het te optimistisch om te veronderstellen dat het behandelingseffect gedurende de looptijd van het model aan blijft houden na het staken van tafamidis. Het Zorginstituut is van mening dat een afnemend behandelingseffect na de geobserveerde periode onderdeel moet zijn van de base case. Het is onvoldoende inzichtelijk waarom het toepassen van treatment waning in de scenarioanalyses zo weinig impact lijkt te hebben op de kosteneffectiviteit.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tafamidis bij de behandeling van ATTR-CM patiënten in NYHA klasse I of II van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het is opvallend dat verschillende scenarioanalyses met belangrijke aannames zeer weinig impact lijken te hebben op de kosteneffectiviteit. Een kortere tijdshorizon (i.e. 15 jaar) laat bijvoorbeeld wel een grote stijging zien van de ICER. De meeste gezondheidswinst lijkt momenteel gehaald te worden aan het 'einde' van het model, wat een grote impact heeft op de kosteneffectiviteit (ten gunste van tafamidis + BSC).

Het Zorginstituut ziet met name problemen rondom de validiteit en transparantie van de farmaco-economische analyse.

5 Literatuur

- 1 CHMP. SmPC Tafamidis. 2019.
- 2 CHMP. Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and variation of marketing authorisation Vyndaqel, tafamidis. 2019.
- 3 Coelho T, Maurer MS and Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 63-76.
- 4 Maurer MS, Elliott P, Merlini G, et al. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail* 2017; 10.
- 5 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-16.
- 6 Notulen klinisch en HE experts meetings. 2019 & 2020.
- 7 Elliott P DB, Gottlieb S, Hoffman J, Hummel S, Lenihan D, et al. Interim analysis of data from a long-term, extension trial of tafamidis meglumine in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019; 40.
- 8 Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141: 1214-24.
- 9 Nederland Z. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg 2016.
- 10 Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 519-26.
- 11 statline C. Bevolking; generatie, geslacht, leeftijd, burgerlijke staat en migratieachtergrond, 1 januari 2018 2019.
- 12 Medicijnkosten.nl. (2019). from Medicijnkosten.nl.
- 13 NZa - Nederlandse Zorgautoriteit. DBC-zorgproducten 2019.
- 14 Pfizer. Data on file 2019.
- 15 Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. In opdracht van Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015.
- 16 ZIN - Zorginstituut Nederland. Farmaco-Economisch rapport voor ivabradine (Procoralan®) bij de behandeling van chronisch hartfalen. Zorginstituut Nederland, 2013.
- 17 NZa - Nederlandse Zorgautoriteit. NZa Tarieventabel dbc-zorgproducten en overige-zorgproducten per 1 januari 2019 2019.
- 18 Dutch clinical and economical expert meetings. Individual expert meetings, consisting of five clinical experts from three Dutch academic hospitals (Groningen, Utrecht, Rotterdam) and one health economist (Groningen). See meeting minutes for more details around the local expert meetings. 2019 & 2020.
- 19 Belastingdienst (2019). Wanneer bereikt u de AOW-leeftijd? from https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontentnl/belastingdienst/prive/werk_en_inkomen/pensioen_en_andere_uitkeringen/wanneer_bereikt_u_de_aow_leeftijd/.
- 20 ZIN - Zorginstituut Nederland. Farmaco-Economisch rapport voor sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen. Zorginstituut Nederland, 2016.

- 21 ZIN - Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare Zorginstituut Nederland, 2016.
- 22 CBS Statline (2018). Arbeidsdeelname; kerncijfers. from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82309ned/table?ts=1531296619443>.
- 23 Van Baal PH, Wong, A., Slobbe, L.J., Polder, J.J., Brouwer, W.B., de Wit G.A. . Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. . *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
- 24 Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data 2011.
- 25 Ford E, Adams J and Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. *BMJ Open* 2012; 2.
- 26 CBS Statline (2019). Bevolking; generatie, geslacht, leeftijd, burgerlijke staat en migratieachtergrond, 1 januari 2018. Retrieved 05-08-2019, 2019, from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37325/table?ts=1564996995612>.
- 27 Canepa M, Tini G, Musumeci B, et al. Real-world versus trial patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European journal of heart failure* 2019; 21: 1479.

Bijlage 1

5.1

Overzicht van de parameters gebruikt in de DSA

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
Hospitalisation rates (per cycle)						
NYHA I - BSC	4.99%	6.54%	Beta	0.01%	23.65%	ATTR-ACT trial
NYHA II - BSC	5.89%	2.66%	Beta	1.83%	12.08%	
NYHA III - BSC	12.60%	3.74%	Beta	6.24%	20.77%	
NYHA IV - BSC	5.27%	16.49%	Beta	0.00%	69.23%	
NYHA I - Tafamidis + BSC	1.92%	7.48%	Beta	0.00%	24.14%	
NYHA II - Tafamidis + BSC	4.82%	2.88%	Beta	0.87%	11.84%	
NYHA III - Tafamidis + BSC	12.80%	3.55%	Beta	6.70%	20.50%	
NYHA IV - Tafamidis + BSC	19.97%	9.82%	Beta	4.82%	42.31%	
Probability of cardiac implant (one-off)						
ICD	5.00%	1.00%	Beta	3.23%	7.13%	Expert opinion
Pacemaker	10.00%	2.00%	Beta	6.43%	14.24%	
Costs						
Relative Dose Intensity - Tafamidis	97.69%	9.77%	Beta	67.65%	100.00%	ATTR-ACT trial
Treatment cost per day - BSC	€ 0.49	€ 0.10	Gamma	€ 0.32	€ 0.71	Expert opinion and medicijnkosten.nl
Adverse events (per cycle)						
BSC	€ 5.17	€ 1.03	Gamma	€ 3.34	€ 7.38	ATTR-ACT trial and NZa DBC costs
Tafamidis + BSC	€ 2.93	€ 0.59	Gamma	€ 1.89	€ 4.18	
Background disease management (per cycle)						
NYHA I	€ 64.53	€ 12.91	Gamma	€ 41.76	€ 92.17	Expert opinion, ZIN Kostenhandleiding 2014, NZa tariff table and ZIN submission dossier Ivabradine (Procoralan)
NYHA II	€ 74.65	€ 14.93	Gamma	€ 48.31	€ 106.63	
NYHA III	€ 99.24	€ 19.85	Gamma	€ 64.22	€ 141.75	
NYHA IV	€ 64.04	€ 12.81	Gamma	€ 41.44	€ 91.48	
CV-related hospitalisation						

Daily cost	€ 508.37	€ 101.67	Gamma	€ 328.99	€ 726.16	ZIN Kostenhandle iding
<i>Cardiac implant (one-off)</i>						
ICD	€21,115.00	€4,223.00	Gamma	€13,664.51	€30,160.75	NZa DBC costs
Pacemaker	€2,095.00	€419.00	Gamma	€1,355.77	€2,992.51	
<i>End of life cost (one-off)</i>	€ 5,722.58	€ 1,144.52	Gamma	€ 3,703.35	€ 8,174.16	NZa DBC costs
<i>Indirect – caregiver (per cycle)</i>						
NYHA I	€ 0.00	€ 0.00	Gamma	€ 0.00	€ 0.00	Expert opinion, ZIN Kostenhandle iding 2014
NYHA II	€ 325.06	€ 65.01	Gamma	€ 210.36	€ 464.32	
NYHA III	€ 975.18	€ 195.04	Gamma	€ 631.08	€ 1,392.95	
NYHA IV	€ 2,925,68	€ 585.14	Gamma	€ 1,893.35	€ 4,179.05	
Utility values						
NYHA I - BSC	0.85	0.02	Beta	0.810	0.879	ATTR-ACT trial
NYHA II - BSC	0.77	0.01	Beta	0.748	0.785	
NYHA III - BSC	0.66	0.01	Beta	0.634	0.685	
NYHA IV - BSC	0.32	0.07	Beta	0.184	0.465	
NYHA I – Tafamidis + BSC	0.84	0.01	Beta	0.820	0.858	
NYHA II – Tafamidis + BSC	0.79	0.01	Beta	0.776	0.808	
NYHA III – Tafamidis + BSC	0.66	0.01	Beta	0.634	0.691	
NYHA IV – Tafamidis + BSC	0.49	0.09	Beta	0.326	0.657	

CI = Confidence Interval; CV = Cardiovascular; NYHA = New York Heart Association; SE = Standard Error.

5.2 Overzicht van de parameters gebruikt in de PSA

Parameter	Base case value	SE	Distribu tion	Alpha/ Mean	Beta/ SD	Source
Survival						
<i>NYHA I/II</i>						
Rate parameter for Gompertz OS curve - BSC	0.003		Uses variance/covariance matrix with Cholesky decomposition			ATTR-ACT trial
Shape parameter for Gompertz OS curve - BSC	0.077					
Rate parameter for Exponential OS curve - Tafamidis + BSC	0.005		Uses variance/covariance matrix with Cholesky decomposition			ATTR-ACT trial; long-term extension study
Mortality distribution per NYHA class						
NYHA I - BSC	3.03%		Uses Dirichlet distribution			ATTR-ACT trial
NYHA II - BSC	57.58%					
NYHA III - BSC	33.33%					
NYHA IV - BSC	6.06%					
NYHA I - Tafamidis + BSC	4.76%					
NYHA II - Tafamidis + BSC	61.90%					
NYHA III - Tafamidis + BSC	28.57%					
NYHA IV - Tafamidis + BSC	4.76%					
Tafamidis treatment discontinuation						
Rate parameter for Exponential treatment discontinuation curve	0.0075		Uses variance/covariance matrix with Cholesky decomposition			ATTR-ACT trial
Hospitalisation rates (per cycle)						
NYHA I - BSC	4.99%	6.54%	Beta	0.50	9.59	ATTR-ACT trial
NYHA II - BSC	5.89%	2.66%	Beta	4.54	72.56	
NYHA III - BSC	12.60%	3.74%	Beta	9.81	68.03	
NYHA IV - BSC	5.27%	16.49%	Beta	0.04	0.79	
NYHA I - Tafamidis + BSC	1.92%	7.48%	Beta	0.05	2.31	
NYHA II - Tafamidis + BSC	4.82%	2.88%	Beta	2.62	51.62	
NYHA III - Tafamidis + BSC	12.80%	3.55%	Beta	11.24	76.57	
NYHA IV - Tafamidis + BSC	19.97%	9.82%	Beta	3.11	12.47	
Transition probabilities (per cycle)						
<i>BSC</i>						
NYHA I to NYHA I	80.28%		Uses Dirichlet distribution			ATTR-ACT trial
NYHA I to NYHA II	16.73%					
NYHA I to NYHA III	2.99%					
NYHA I to NYHA IV	0.00%					
NYHA II to NYHA I	0.85%					
NYHA II to NYHA II	94.47%					

NYHA II to NYHA III	4.68%					
NYHA II to NYHA IV	0.00%					
NYHA III to NYHA I	0.00%					
NYHA III to NYHA II	3.98%					
NYHA III to NYHA III	93.63%					
NYHA III to NYHA IV	2.39%					
NYHA IV to NYHA I	0.00%					
NYHA IV to NYHA II	0.00%					
NYHA IV to NYHA III	0.00%					
NYHA IV to NYHA IV	100.00%					
<i>Tafamidis + BSC</i>						
NYHA I to NYHA I	98.99%					ATTR-ACT trial
NYHA I to NYHA II	1.01%					
NYHA I to NYHA III	0.00%					
NYHA I to NYHA IV	0.00%					
NYHA II to NYHA I	1.01%					
NYHA II to NYHA II	97.67%					
NYHA II to NYHA III	1.01%					
NYHA II to NYHA IV	0.32%					
NYHA III to NYHA I	0.00%					
NYHA III to NYHA II	1.96%					
NYHA III to NYHA III	98.04%					
NYHA III to NYHA IV	0.00%					
NYHA IV to NYHA I	0.00%					
NYHA IV to NYHA II	0.00%					
NYHA IV to NYHA III	0.00%					
NYHA IV to NYHA IV	100.00%					
Uses Dirichlet distribution						
Probability of cardiac implant (one-off)						
ICD	5.00%	1.00%	Beta	23.70	450.30	Expert opinion
Pacemaker	10.00%	2.00%	Beta	22.40	201.60	
Costs						
Relative Dose Intensity - Tafamidis	97.69%	9.77%	Beta	1.33	0.03	ATTR-ACT trial
<i>Adverse events (per cycle)</i>						
BSC	€ 5.17	€ 1.03	Gamma	25.00	0.21	ATTR-ACT trial and NZa DBC costs
Tafamidis + BSC	€ 2.93	€ 0.59	Gamma	25.00	0.12	
<i>Background disease management (per cycle)</i>						
NYHA I	€ 64.53	€ 12.91	Gamma	25.00	2.58	Expert opinion, ZIN Kostenhandl eiding 2014,
NYHA II	€ 74.65	€ 14.93	Gamma	25.00	2.99	

NYHA III	€ 99.24	€ 19.85	Gamma	25.00	3.97	NZA tariff table and ZIN submission dossier Ivabradine (Procoralan)
NYHA IV	€ 64.04	€ 12.81	Gamma	25.00	2.56	
CV-related hospitalisation						
Daily cost	€ 508.37	€ 101.67	Gamma	25.00	20.33	ZIN Kostenhandleiding
Cardiac implant (one-off)						
ICD	€ 21,115.00	€ 4,223.00	Gamma	25.00	844.60	NZA DBC costs
Pacemaker	€ 2,095.00	€ 419.00	Gamma	25.00	83.80	
End of life cost (one-off)	€ 5,722.58	€ 1,144.52	Gamma	25.00	228.90	NZA DBC costs
Indirect – caregiver (per cycle)						
NYHA I	€ 0.00	€ 0.00	Gamma	0.00	0.00	Expert opinion, ZIN Kostenhandleiding 2014
NYHA II	€ 325.06	€ 65.01	Gamma	25.00	13.00	
NYHA III	€ 975.18	€ 195.04	Gamma	25.00	39.01	
NYHA IV	€ 2,925.68	€ 585.14	Gamma	25.00	117.03	
Utility values						
NYHA I - BSC	0.85	0.02	Beta	352.10	64.09	ATTR-ACT trial
NYHA II - BSC	0.77	0.01	Beta	1,509.61	458.59	
NYHA III - BSC	0.66	0.01	Beta	865.23	445.73	
NYHA IV - BSC	0.32	0.07	Beta	12.83	27.77	
NYHA I – Tafamidis + BSC	0.84	0.01	Beta	1210.81	232.35	
NYHA II – Tafamidis + BSC	0.79	0.01	Beta	2010.18	527.93	
NYHA III – Tafamidis + BSC	0.66	0.01	Beta	705.12	358.41	
NYHA IV – Tafamidis + BSC	0.49	0.09	Beta	16.47	17.07	

CI = Confidence Interval; CV = Cardiovascular; NYHA = New York Heart Association; OS = Overall Survival; PSA = Probabilistic sensitivity analysis; SD = standard deviation; SE = Standard Error.