Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20 797 85 55

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

2021029109

Datum 11 augustus 2021
Betreft GVS-advies herbeoordeling tafamidis (Vyndaqel®)

Onze referentie
2021029109

Geachte mevrouw Van Ark,

Op uw verzoek van 20 april 2021 (CIBG-20-01735) adviseert Zorginstituut Nederland u over tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®) voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie én NYHA klasse I-II. De aanleiding hiervoor is het verzoek van fabrikant tot een herbeoordeling van tafamidis 61 mg vrije zuur.

Het Zorginstituut adviseert u om tafamidis 61 mg vrije zuur niet op te nemen op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), tenzij een prijsreductie wordt onderhandeld van minstens 50% en afspraken worden gemaakt over gepast gebruik voor een doelmatige inzet van de behandeling.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek, vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Om tot een advies te komen heeft het Zorginstituut tafamidis 61 mg vrije zuur voor de genoemde indicatie beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria[1] : effectiviteit[2] , kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt bij pakketbeoordelingen geadviseerd door twee onafhankelijke commissies:

- de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit;
- de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging.

Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Herbeoordeling

[1] Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

[2] Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

[3] Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
11 augustus 2021

Onze referentie
2021029109

Op uw verzoek (CIBG-20-0120) heeft Zorginstituut Nederland u eerder geadviseerd over het product tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®)[4]. De kosteneffectiviteitsanalyse van de fabrikant was toen van onvoldoende kwaliteit. Het Zorginstituut kon hierdoor geen realistische schatting van de kosteneffectiviteit geven en ook niet bepalen welke prijsreductie noodzakelijk was om in de buurt te komen van een acceptabele kosteneffectiviteit. Daarom adviseerde het Zorginstituut negatief over de opname van tafamidis 61 mg vrije zuur in het te verzekeren pakket. De fabrikant heeft nu een nieuw dossier ingediend met een kosteneffectiviteitsanalyse waarvan het Zorginstituut de kwaliteit nu als voldoende beoordeelt. Bij de herbeoordeling is gebruik gemaakt van de eerdere beoordeling van de therapeutische waarde van het middel. Alleen de kosteneffectiviteitsanalyse is opnieuw uitgevoerd.

Integrale weging pakketcriteria
Patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie hebben typische symptomen van hartfalen, zoals kortademigheid, tijdelijk bewustzijnsverlies, ritmestoornissen en minder vermogen om een lichamelijke inspanning te leveren. Bij de patiënten is ook sprake van een afgenomen levensverwachting. Gezien de ernst van de symptomen, de prognose van de aandoening en de impact die deze heeft op (het functioneren en welbevinden van) de patiënt, leidt de aandoening bij patiënten tot veel gezondheidsverlies en dus tot een hoge ziektelast (0,77).

Toets onderlinge vervangbaarheid
Tafamidis 61 mg vrije zuur is niet onderling vervangbaar met geneesmiddelen die al in het GVS zijn opgenomen. Dat betekent dat het middel in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Stand van de wetenschap en praktijk
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 én NYHA klasse I-II. Hiermee voldoet tafamidis 61 mg vrije zuur aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de genoemde subgroep. Tafamidis 61 mg vrije zuur zorgt ervoor dat de patiënt minder snel achteruit gaat, een betere kwaliteit van leven heeft en de kans op overlijden wordt verkleind.

Budgetimpact
Het aantal geschatte patiënten ligt tussen 4.905 en 7.296. De grote spreiding is het gevolg van de onzekerheid over het verwachte aantal patiënten dat op dit moment nog niet gediagnosticeerd is en welk deel daarvan in aanmerking komt voor tafamidis 61 mg vrije zuur. De totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget worden geschat op € 172 tot € 421 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

Kosteneffectiviteit
Bij de herbeoordeling concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tafamidis 61 mg vrije zuur bij de behandeling van patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie én NYHA klasse I-II van voldoende kwaliteit is.

[4] https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2020/12/03/gvs-advies-tafamidis-vyndaqel

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
11 augustus 2021

Onze referentie
2021029109

Gezien de hoge ziektelast (0,77) hanteert het Zorginstituut een referentiewaarde van € 80.000 per QALY. De kosteneffectiviteitsradio (ICER) is bepaald op € 151.050 per QALY. Hiermee is de behandeling met tafamidis 61 mg vrije zuur niet kosteneffectief. De prijs zou met minstens 50% moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY te vallen.

In aanvulling hierop wil het Zorginstituut u meegeven dat het hier gaat om een bestaand geneesmiddel waarvoor nu een indicatie-uitbreiding plaatsvindt. Het Zorginstituut heeft geen aanwijzingen dat de fabrikant extreem hoge investeringen heeft moeten doen om met dit middel op de markt te komen. Het Zorginstituut is daarom van mening dat een fors hogere korting dan 50% op zijn plaats is. Daarnaast kunnen op termijn nieuwe middelen voor deze indicatie beschikbaar komen. Het Zorginstituut adviseert u met deze twee aspecten rekening te houden bij de prijsonderhandeling.

Eindconclusie
Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Tafamidis 61 mg vrije zuur voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie én NYHA klasse I-II. Het Zorginstituut adviseert u tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®) niet op te nemen op bijlage 1B van het GVS, tenzij wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- een forse prijsreductie van meer dan 50% van tafamidis 61 mg vrije zuur, vanwege de zeer hoge budgetimpact en de ongunstige kosteneffectiviteit;
- afspraken over gepast gebruik (in een weesgeneesmiddelenarrangement) voor een doelmatige inzet van de behandeling. Het Zorginstituut is al in gesprek met de behandelaren over het maken van gepast gebruik afspraken.

Weesgeneesmiddelen-arrangement
Bij opname in het basispakket zal het Zorginstituut met belanghebbende partijen een weesgeneesmiddelenarrangement afsluiten. Hierin staan afspraken over: start- en stopcriteria, een indicatiecommissie, en het verzamelen en evalueren van datadoor middel van een register. De eerste stappen hiervoor zijn al gezet door partijen. Het Zorginstituut zal dit traject verder begeleiden. Het Zorginstituut brengt hierbij ook onder uw aandacht dat het van belang is dat expertisecentra over voldoende middelen moeten beschikken om de gemaakte afspraken te kunnen nakomen en de praktijk goed te kunnen volgen. De resultaten van het weesgeneesmiddelenarrangement zullen jaarlijks in de *Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk* worden gepubliceerd. Het Zorginstituut kijkt hierbij naar de volgende punten in de context van het behandellandschap:

- de overeenkomst tussen de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten en het feitelijk behandelde aantal;
- de kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke kostenraming;
- de totstandkoming van een weesgeneesmiddelenarrangement en de naleving van dit arrangement.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

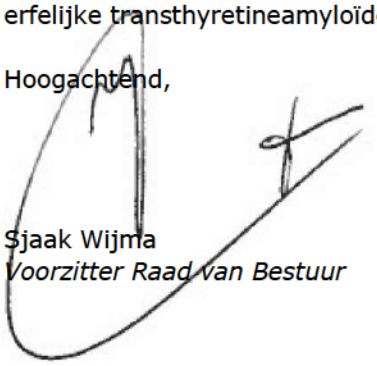
Datum
11 augustus 2021

Onze referentie
2021029109

Als de toepassing van tafamidis 61 mg vrije zuur na een succesvolle prijsonderhandeling wordt opgenomen in het basispakket, adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Voorwaarde tafamidis 61 mg vrije zuur (Vyndaqel®):
Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij met cardiomyopathie én NYHA klasse I-II.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over tafamidis (61 mg) (Vyndaqel®) voor de behandeling van verworven of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.
Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 15 juli 2021 gesproken over de vraag of tafamidis bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de vergadering is door de patiëntenorganisatie SAN (Stichting Amyloïdose Nederland) en een afgevaardigde namens het Gronings expertisecentrum voor Amyloïdose en het netwerk van expertisecentra (UMCG, UMCU en Erasmus) gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken. De fabrikant heeft schriftelijk haar visie kenbaar gemaakt (meegezonden met de stukken). De patiëntenorganisatie spreekt zich positief uit over de effectiviteit van het geneesmiddel, maar vraagt aandacht voor het belang van diagnostiek omdat bekend is dat er nog veel patiënten niet gediagnosticeerd zijn. Ook vraagt de patiëntenorganisatie aandacht voor de rol van etniciteit. Het is bekend dat bij de Afro-Amerikaanse populatie sprake is van extra complicerende factoren, zoals de ernst van hartfalen. De patiëntenorganisatie is zich bewust van de hoge kosten, maar er is ook sprake van besparingen elders in de zorg[1]. De behandeling zal naar verwachting ook een positief effect hebben op mantelzorg. De patiëntenorganisatie hoopt dat partijen eruit komen en dat tafamidis beschikbaar komt. Het expertisecentrum geeft aan al veel ervaring opgedaan te hebben met tafamidis en ziet de resultaten uit de studies ook terug in de praktijk. Het expertisecentrum is bezig met het opstellen van een weesgeneesmiddelen-arrangement waarin ook aandacht is voor het verbeteren van de diagnostiek. Het is bekend dat er nog veel patiënten niet zijn gediagnosticeerd, maar het expertisecentrum probeert de bekendheid van de ziekte te vergroten. Of al deze patiënten ook behandeld zullen worden met tafamidis is nog onzeker. Het expertisecentrum wil door middel van een zelf opgezet register gaan onderzoeken of de inzet van tafamidis beperkt kan worden tot die patiënten bij wie het echt werkt op basis van bijvoorbeeld een biomarker.

Vertrekpunt van de discussie in de commissie is dat tafamidis voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten met verworven of aangeboren ATTR-CM én NYHA klasse I of II, al is er op patiëntniveau onduidelijkheid over de mate van het effect en het effect op langere termijn. Er is sprake van een ongunstige kosteneffectiviteit (€151.050 per QALY) ten opzichte van de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY die van toepassing is bij een aandoening met een hoge ziektelast. De prijs zal met minimaal 50% moeten dalen om onder de referentiewaarde te komen.

[1] Deze besparingen zijn meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse van het Zorginstituut

De commissie heeft gediscussieerd of er daarnaast argumenten zijn om een lagere korting of hogere korting te adviseren. De commissie concludeert dat er argumenten zijn om een fors hogere korting dan 50% te adviseren:

- Het betreft een indicatie-uitbreiding. Het gaat hier weliswaar om een andere formulering dan tafamidis 20 mg die reeds enkele jaren op de markt is, maar de commissie is van mening dat er geen aanwijzingen zijn dat de fabrikant extreem hoge investeringen heeft moeten doen om met dit middel op de markt te komen.
- Het betreft een zeer hoge budgetimpact van tussen de 171 en 421 miljoen euro. Hierdoor zal de fabrikant de gemaakte kosten snel terug kunnen verdienen. De grote spreiding is het gevolg van de onzekerheid over het verwachte aantal patiënten dat op dit moment nog niet gediagnosticeerd is en welk deel daarvan in aanmerking komt voor tafamidis.

Verder constateert de commissie dat er op termijn nieuwe middelen voor deze indicatie komen. De commissie adviseert hiermee bij de (duur van de afspraken over) prijsonderhandeling rekening te houden.

De commissie kan geen percentage noemen dat bovenop de 50% prijsreductie zou moeten komen, omdat benodigde informatie om te adviseren wat een maatschappelijk verantwoorde prijs zou moeten zijn ontbreekt. Alle argumenten overwegende, komt de commissie tot de conclusie dat tafamidis niet opgenomen zou moeten worden in de basisverzekering tenzij een prijsreductie wordt onderhandeld die hoger is dan de 50% die nodig is om onder de referentiewaarde te komen.

Tot slot spreekt de commissie haar complimenten uit over het feit dat de behandelaren reeds stappen hebben ondernomen om tot gepast gebruik afspraken te komen en reeds een registratie hebben opgezet.

Zorginstituut Nederland

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

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (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.

<u>Eindconclusie</u>
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 kleiner 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.

tafamidis 61 mg (Vyndaqel®) zachte capsule [1 2]
Geregistreerde indicatie: *Voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM).*
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.*
Doseringsadvies: *Eenmaal per dag een capsule, toevoegen aan standaardbehandeling.*
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).*
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.*
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 familiaire 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]

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 ejectiefractie (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, 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 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 (Vydaqel®) 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	• 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 '*Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure*' 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 harfalen.[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 inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Richtlijnen van vakverenigingen
- Gerandomiseerde, geblindeerde en gecontroleerde onderzoeken, inclusief communicaties hierover in wetenschappelijke tijdschriften

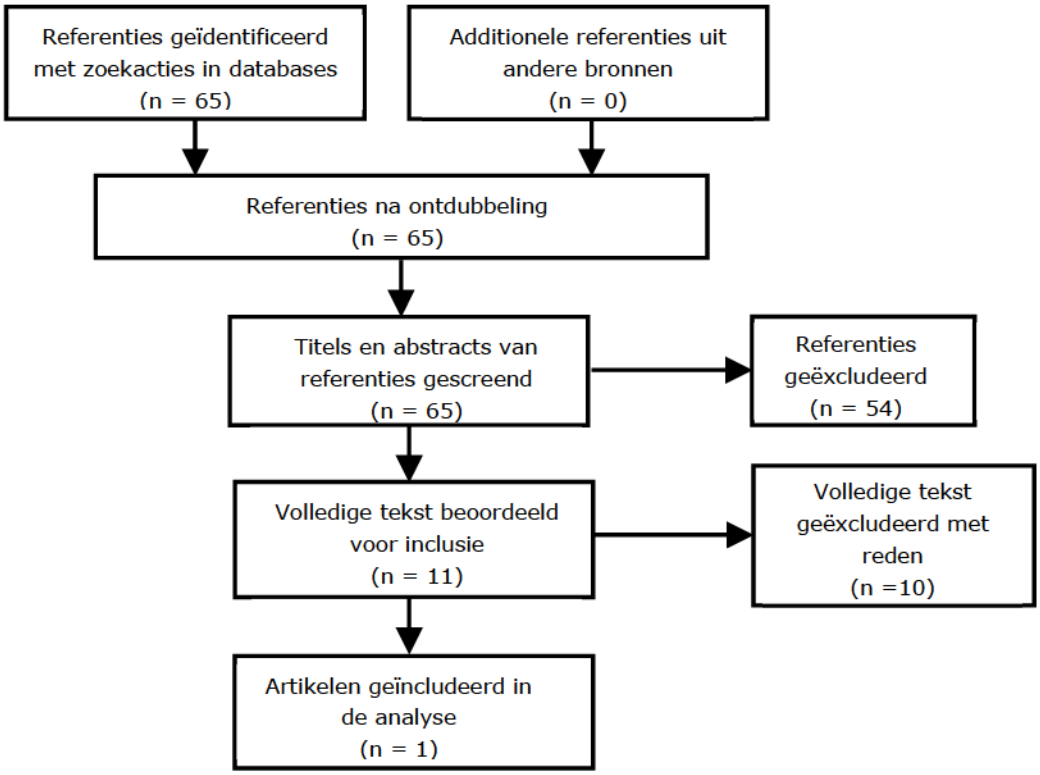
Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Congresbijdragen
- Verwijzingen naar studieregistraties;
- Beschouwende artikelen (‘*state of the art’,* niet-systematische reviews, statements)
- casestudie

* 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 extensiesstudie 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 geïncludeerde 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 geïncludeerde 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.

1e 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.

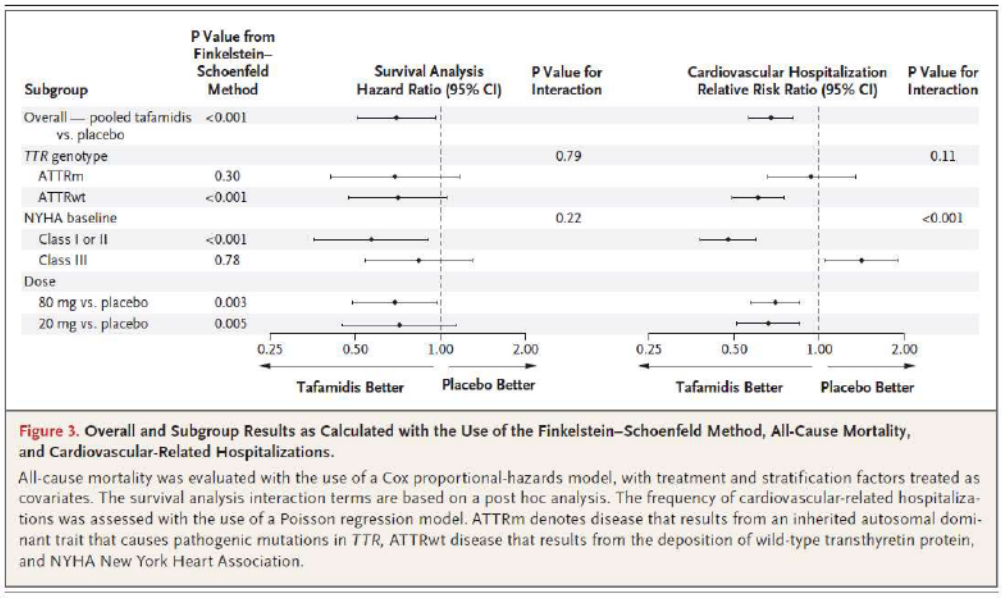


Figure 3. Overall and Subgroup Results as Calculated with the Use of the Finkelstein–Schoenfeld Method, All-Cause Mortality, and Cardiovascular-Related Hospitalizations.

All-cause mortality was evaluated with the use of a Cox proportional-hazards model, with treatment and stratification factors treated as covariates. The survival analysis interaction terms are based on a post hoc analysis. The frequency of cardiovascular-related hospitalizations was assessed with the use of a Poisson regression model. ATTRm denotes disease that results from an inherited autosomal dominant trait that causes pathogenic mutations in *TTR*, ATTRwt disease that results from the deposition of wild-type transthyretin protein, and NYHA New York Heart Association.

Bron: Maurer et al NEJM 2018.[18]

<u>Mortaliteit ongeacht oorzaak (cruciale uitkomst) en mortaliteit door cardiovasculaire gebeurtenissen (belangrijke uitkomst)</u>

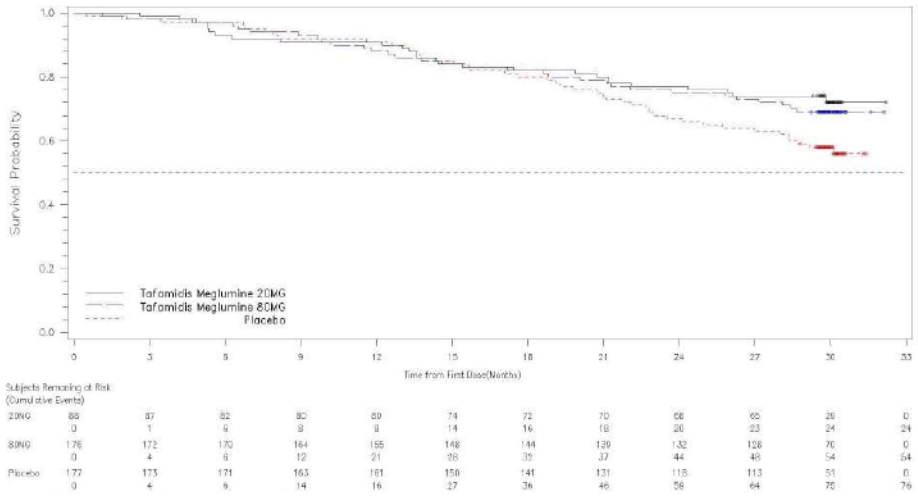
Sterfte ingedeeld naar subgroep (dosering van 80 mg/dag) na 30 maanden behandeling. Bron: CSR van de ATTR-ACT studie. Tabel 14.2 op pagina 385/ 8328. ITT analyse set. [19]

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 is 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 (gepoold) 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	

[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.
*: 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).

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 statisch 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 ±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)
Verschil binnen de groep (maand 30 minus baseline)		-3,91 (19,29)		-14,64 (21,41)
Verschil 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)
Verschil binnen de groep (maand 30 minus baseline)		-15,0 (3,9)		-25,8 (3,6)
Verschil 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.

<u>Samenvattend</u>
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)
Verschil binnen de groep (maand 30 minus baseline)		-31,17 (85,33)		-89,67 (105,16)
Verschil 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 behandeleffect 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 tafamidisme glumine 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 tafamidismeglumine 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.

<u>Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten</u>
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.
a. All assessments where the relation to study drug was not defined.
b. 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.
c. Total = pooled tafamidis + placebo.
d. 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

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

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 IC50=2,9 µM en IC50=2,36 µM 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

	tafamidis vrije zuur 61 mg
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 onderzoeksarmen 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 meglumnine 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 hebber 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 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 kleiner 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	1e: gecombineerde uitkomst volgens FS methode (Mortaliteit ongeacht de oorzaak én frequentie cardiovasculaire ziekenhuisopnames 2e : -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)

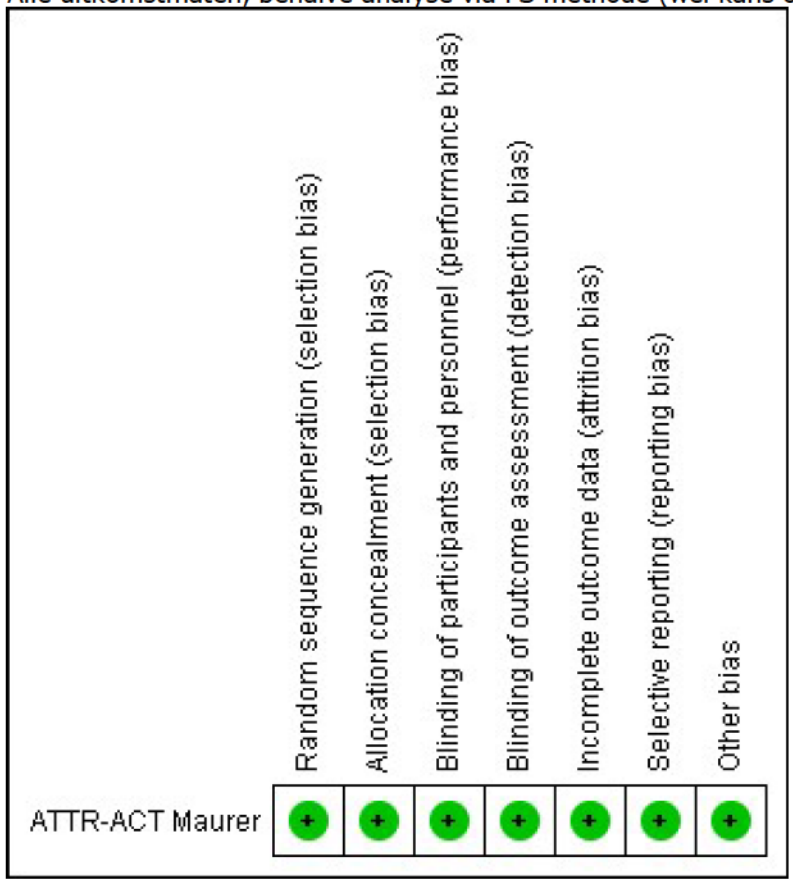
[a] De *modified BMI (*mBMI) wordt berekend door de *body mass index* [gewicht (kg) / lengte (vierkante meter)] te vermenigvuldigen met serumalbumine-concentratie (g/l).

[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).



Noot: In de RCT zijn ook patiënten onderzocht die behandeld zijn met 20 mg tafamidis meglumine per dat (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 studie[18], inclusief data uit CSR[19]

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	Tafamidis: 67,12 (21,29) bij baseline vs 68,76 (21,42) na 30 maanden. Verschil: -3,91 (19,29) Placebo: 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__chronisch
[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
[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-neurophatie
[22] Park J , Egolum 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 potentiele patiënten met mATTR-CM.

Aantal patiënten met wtATTR-CM

Het aantal patiënten met wtATTR-CM word 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 prevalente 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 geneesmiddelkosten 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 patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II

Onderdeel van de herbeoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 31 mei 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021007443
Volgnummer	2021014863
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Pfizer BV

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—9
1.1 Herbeoordeling—9
1.2 Geregistreerde indicatie—10
1.3 Aandoening en verloop van de ziekte—10
1.3.1 Aandoening—10
1.3.2 Symptomen en ernst—11
1.4 Epidemiologie—12
1.5 Onderzoeksvraag—12

2 Methoden—13
2.1 Patiëntenpopulatie—13
2.2 Interventie—14
2.3 Vergelijkende behandeling—14
2.4 Klinische uitkomsten—15
2.5 Tijdshorizon—15
2.6 Analyse techniek—15
2.7 Economisch model—16
2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden—16
2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—16
2.7.3 Perspectief—17
2.7.4 Discontering—17
2.8 Inputgegevens—17
2.8.1 Transitiekansen—17
2.8.2 Extrapolatie—17
2.8.3 Utiliteiten—24
2.8.4 Kosten—25
2.8.5 Modelaannames—33
2.9 Validatie—35
2.9.1 Validatie van het conceptuele model—35
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 gevoeligheidsanalyses—35
2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—38
2.10.3 Scenarioanalyses—40
2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse—42
2.11 Literatuurstudie—43

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie—47
3.1 Ziektelast—47
3.2 Incrementele en totale effecten—47
3.3 Incrementele en totale kosten—47
3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—48
3.5 Gevoeligheidsanalyses—48
3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—48
3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—48

3.5.3 Scenarioanalyses—49
3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—52

4 Discussie en Conclusies—53

5 Literatuur—55

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 geneesmiddelenvergoedingssysteem (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.

Tafamidis (Vyndaqel®) is geïndiceerd voor patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II. Dit rapport betreft een herbeoordeling van het eerder ingediende farmaco-economisch dossier (november 2020).[1]

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 partitioned survival model bestaande uit twee gezondheidstoestanden, levend en dood. De studieresultaten gemeten over een periode van 66 maanden voor de tafamidis + best supportive care (best ondersteunende zorg; BSC) en 30 maanden voor BSC zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 27 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling
In de economische evaluatie is tafamidis + 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 5,85 QALY per patiënt door inzet van tafamidis. Bij BSC is dit 2,22 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 3,63 QALYs per patiënt ten opzichte van BSC. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 7,45 door inzet van tafamidis, bij BSC is dit 2,97 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 4,47 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 €597.661 voor tafamidis en €48.929 voor BSC. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €548.732.

Kosteneffectiviteit
De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €122.627 per LYG en van €151.050 per QALY ten opzichte van BSC.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de relative dose intensity, treatment waning en tijdvariërende utiliteiten voor de tafamidis + BSC arm.

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 2,3% is. De gemiddelde ICER van de 10.000 simulaties die de registratiehouder deed was €153.847 per QALY.

Eindconclusie
Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tafamidis bij de behandeling van patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II van voldoende methodologische kwaliteit is.

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 bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Er is grote onzekerheid wat betreft algehele overleving. Afhankelijk van de gebruikte parametrische distributies voor de extrapolatie van beide armen, laten scenarioanalyses zien dat de ICER varieert van €144.598 tot €225.400 per QALY. Het gebruik van de parametrische distributie met de meest gunstige algehele overleving voor tafamidis + BSC, geeft een ICER van €144.598 per QALY. Alle ICERs liggen steeds boven de referentiewaarde van €80.000 per QALY. Deze onzekerheid wordt ook bevestigd in de CE-plane en de CEAC. De kans dat tafamidis + BSC kosteneffectief is ten opzichte van BSC is erg klein. In andere woorden, er is met een bepaalde mate van zekerheid te zeggen dat tafamidis + BSC, op basis van de huidige prijs, niet kosteneffectief zal zijn ten opzichte van BSC.

Wanneer wordt uitgegaan van een ICER van €151.050 per QALY dan zou de prijs van tafamidis met ruim 50% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is tafamidis + BSC niet kosteneffectief ten opzichte van BSC.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 31 mei 2021.

Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
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 waardebepaling 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.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van tafamidis (Vyndaqel®) voor de indicatie patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose (ATTR-CM) bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd. Dit rapport betreft een herbeoordeling van het eerder ingediende farmaco-economisch dossier (november 2020).[1] Dit rapport blikt eerst terug op de discussiepunten en conclusies uit het eerdere rapport en gaat vervolgens in op de belangrijkste aanpassingen van het nieuwe model en de nieuwe conclusies. De nadruk ligt op de verschillende discussiepunten en onzekerheden die het Zorginstituut in haar voorgaande beoordeling heeft aangekaart.

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

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

1.1 Herbeoordeling

Ten opzichte van de initiële aanvraag heeft de registratiehouder de populatie waarvoor in deze herbeoordeling vergoeding op bijlage 1B van het GVS aanvraagt beperkt. In lijn met de conclusie van therapeutische meerwaarde in het farmacotherapeutische rapport van november 2020 wordt er gevraagd om tafamidis te vergoeden voor de behandeling van *patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose (ATTR-CM) bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II*.[2] De huidige herbeoordeling betreft enkel een farmaco-economische beoordeling.

In het rapport van 2020 is er te lezen dat het Zorginstituut de volgende kritiekpunten op de farmaco-economische analyse had, namelijk:[1]

- 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

+ best ondersteunende zorg (best supportive care; 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).
- Volgens het Zorginstituut is het te optimistisch om te veronderstellen dat het behandeleffect gedurende de looptijd van het model aan blijft houden na het staken van tafamidis. Het Zorginstituut is van mening dat een afnemend behandeleffect 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.

Vanwege bovenstaande en overige aanvullende kritiekpunten beschreven in het farmaco-economisch rapport uit 2020 concludeerde het Zorginstituut na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van van tafamidis bij de behandeling van patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II patiënten in NYHA klasse I of II van **onvoldoende** methodologische kwaliteit is.[1]

De deterministische ICER die de aanvrager heeft bepaald op basis van de base-case analyse was €98.682 per LYG en €126.476 per QALY ten opzichte van BSC. De univariate gevoeligheidsanalyses lieten zien dat het model vooral gevoelig was voor variatie van de relatieve doseringsintensiteit van tafamidis. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder lieten 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.

1.2 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.[3] 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.[4, 5] Hierbij wordt uitgegaan dat 80 mg tafamidis meglumine bio-equivalent is met 61 mg tafamidis vrije zuur. De huidige herbeoordeling 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.[2]

1.3 Aandoening en verloop van de ziekte

1.3.1 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.

1.3.2 Symptomen en ernst

Afzetting van amyloïdfibrillen van verkeerd gevouwen eiwitten in het myocard kan leiden tot diastolische disfunctie (ook wel hartfalen met behouden ejectiefractie (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 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, 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.

1.4 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.[4, 6] 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%.[6] Zie de budgetimpactanalyse voor meer informatie.[7]

1.5 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 van tafamidis ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische analyse zijn de patiëntkenmerken gebaseerd op de ATTR-ACT studie.[8-10] In deze studie is tafamidis + BSC vergeleken met 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. Deze populatie wordt de primaire analyse populatie genoemd.[9] In tabel 1 wordt ook de populatie weergegeven die in lijn is met de eerder genoemde indicatie en de populatie waarvoor het Zorginstituut meerwaarde heeft geconcludeerd.[2, 11] Dit wordt de farmaco-economische analyse populatie genoemd.[12]

Extensie studie

Na het aflopen van de ATTR-ACT studie werden patiënten gerekruteerd voor een lange termijn extensie (LTE) studie. Alle patiënten in deze studie werden behandeld met tafamidis. Patiënten die eerder behandeld werden met tafamidis, continueerden hun behandeling met dezelfde dosering als voorheen (20 of 80 mg). Patiënten die placebo ontvingen, werden gerandomiseerd over tafamidis 20 mg of 80 mg in een ratio van 1:2.[13, 14] Op 20 Juli 2018 was er een protocol aanpassing, waarbij alle patiënten in de initiële LTE studie overgingen naar 61 mg vrije zuur (bio-equivalent van tafamidis 80 mg). De beschrijving van deze studie wordt weergegeven in tabel 27 in paragraaf 2.11.

Het doel van deze LTE studie was om lange termijn effectiviteitsdata (algehele mortaliteit) te evalueren in patiënten met ATTR-CM. In deze studie is er follow-up data beschikbaar voor 66 maanden (data cut-off: maart 2020). In de kosteneffectiviteitsanalyse worden deze data gebruikt om de algehele overleving te schatten van de interventiearm. Algehele overleving werd berekend gebaseerd op patiënten die startten in de ATTR-ACT studie met tafamidis 80 mg, dit bleven gebruiken in de initiële LTE studie en na 20 juli 2018 overgingen naar 61 mg tafamidis vrije zuur in de verruimde LTE studie.

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

	Primary analysis population: Baseline NYHA I-III, pooled tafamidis		**Pharmacoeconomic analysis population: Baseline NYHA I/II, tafamidis 80 mg**	
Patient characteristics at baseline	**Tafamidis (80 + 20 mg) + BSC (n=264)**	**Placebo + BSC (n=177)**	**Tafamidis 80 mg + BSC (n=121)**	**Placebo + BSC (n=114)**
Age in years				
Mean age ± SD	74.5 ± 7.2	74.1 ± 6.7	75.0 ± 7.1	73.1 ± 6.46
Median (range)	75 (46 – 88)	74 (51 – 89)	75 (56 – 88)	74 (53 – 86)
Sex — %				
Male	91.3%	88.7%	93.4%	92.1%
Female	8.7%	11.3%	6.6%	7.9%

Race — %				
White	79.9%	82.5%	84.3%	82.5%
Black	14.0%	14.7%	7.4%	14.0%
Asian	4.9%	2.8%	6.6%	3.5%
Other	1.1%	0%	1.7%	0%
TTR genotype — %				
mATTR	23.9%	24.3%	18.2%	21.1%
wtATTR	76.1%	75.7%	81.8%	78.9%
Baseline NYHA classes — %				
Class I	9.1%	7.3%	13.2%	11.4%
Class II	61.4%	57.1%	86.8%	88.6%
Class III	29.5%	35.6%	N/A	N/A
Class IV	0%	0%	N/A	N/A
BMI	26.22 (3.752)	26.33 (4.277)	25.90 (3.290)	25.88 (3.495)
mBMI	1058.79 (173.761)	1066.40 (194.444)	1053.44 (156.833)	1069.45 (170.299)
Smoking Classification - %				
Never smoked	140 (53.0)	104 (58.8)	65 (53.7)	66 (57.9)
Ex-smoker	108 (40.9)	62 (35.0)	48 (39.7)	42 (36.8)
Smoker	8 (3.0)	7 (4.0)	6 (5.0)	3 (2.6)
Unspecified	8 (3.0)	4 (2.3)	2 (1.7)	3 (2.6)

mATTR = transthyretin mutant; wtATTR = transthyretin wild-type; NT-proBNP =N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SD = standard deviation; SE = Standard Error; TTR = transthyretin.

De registratiehouder heeft klinische experts geconsulteerd om de ATTR-ACT patiëntenpopulatie en de Nederlandse populatie van ATTR-CM patiënten te vergelijken.[15] De klinische experts gaven aan dat er ook jongere patiënten gevonden worden, maar over het algemeen zijn de patiënten ouder dan 60 jaar 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 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 behandeleffect. Over het algemeen bevestigen de klinisch experts dat de ATTR-ACT studiepopulatie voldoende representatief is voor de Nederlandse populatie.

<u>Conclusie patiëntenpopulatie:</u>
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 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 op het gebied van cardiologie geconsulteerd om de inhoud van BSC te bepalen.[15] BSC is gericht op symptoommanagement 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 lage dosis bètablokkers, of amiodaron. Het voorschrijven van ACE inhibitors, ARBs of diflunisal wordt niet geadviseerd. Verder komen deze patiënten niet in aanmerking voor een harttransplantatie en/of een levertransplantatie.

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 2.8.4 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 gemeten op: algehele mortaliteit (all-cause mortality), frequentie van cardiovasculair (CV) gerelateerde ziekenhuisopnames en kwaliteit van leven. Tevens wordt er gekeken naar therapietrouw en bijwerkingen als gevolg van de behandeling.

De registratiehouder heeft hiervoor gebruik gemaakt van de ATTR-ACT studie en de LTE studie en beschrijft dit voor de primaire analyse populatie (NYHA I-III) en de farmaco-economische analyse populatie (NYHA I-II) apart.[13, 8] Verderop in het rapport worden de klinische effecten die door de registratiehouder zijn gebruikt in het FE-model in detail beschreven (2.8). Dit omvat alleen de klinische effecten voor de farmaco-economische analyse populatie (NYHA I-II).

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 (de gemiddelde leeftijd van de patiënten in het model is 74 jaar en de patiënten overlijden bij een maximale leeftijd van 101).

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

Het initiële model omvatte twee gezondheidstoestanden, levend en dood. Het 'levend' stadium was opgesplitst in vier NYHA klassen. Patiënten konden zich verplaatsen tussen de verschillende NYHA klassen om het effect van de behandeling op ziekte progressie te bepalen. De kans op overlijden was bepaald op basis van de patiënten die zich op baseline in NYHA klasse I of II bevonden (gezamenlijk). In de initiele beordeling was er kritiek op dit model:[1]

- De ATTR-ACT studie was niet gepowered om onderscheid te maken tussen NYHA klassen. De ATTR-ACT studie had als primaire uitkomstmaat sterfte ongeacht oorzaak (all-cause mortality) en CV-gerelateerde ziekenhuisopnames. In het initiële model werden de kosten en utiliteiten echter wel bepaald op basis van in welke NYHA klasse de patiënt zich bevindt.
- Het Zorginstituut zag risico's voor het 'dubbel tellen' van effecten binnen de eerdere modelstructuur. Er zijn zowel effecten op transities tussen NYHA klasses, als op OS, als op kwaliteit van leven. De modelstructuur was onnodig complex waardoor het onduidelijk was hoe deze effecten zich tot elkaar verhielden.

Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder is afgestapt van het model met NYHA klassen in de herbeoordeling. Dit wordt hieronder beschreven.

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een partitioned survival model, bestaande uit twee gezondheidstoestanden, levend en dood. De gezondheidstoestand levend refereert naar de proportie patiënten over tijd geschat aan de hand van de algehele overleving (OS) curve. Dit model komt beter overeen met gepubliceerde modellen voor hartfalen.[16-21] Bovendien heeft de registratiehouder hiermee voldaan aan het verzoek van het Zorginstituut om een simpeler model te gebruiken wat meer in lijn is met het model in het pakketadvies sacubtril/valsartan (Entresto®).[22, 23]

Figuur 1: Modelstructuur van het partitioned-survival model voor tafamidis bij patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II.

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. Alle patiënten stromen het model in de "levend" gezondheidstoestand. Kosten en utiliteiten zijn bepaald voor de twee behandelarmen in de levend gezondheidstoestand.

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.[24] 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%.

Conclusie:
De registratiehouder heeft voldaan aan het verzoek van het Zorginstituut en de modelstructuur versimpeld. Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschreven analysetechniek.

2.8 Inputgegevens

2.8.1 *Transitiekansen*

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt uit de volgende klinische studies: ATTR-ACT studie[8-10] en de LTE studie.[13, 14]

De geëxtrapoleerde OS curves, gecorrigeerd voor achtergrond mortaliteit, zijn gebruikt om de transitie tussen levend en dood te bepalen. Gebaseerd op de proportie patiënten die overlijden per cyclus (afhankelijk van de geselecteerde parametrische distributie), werd er bepaald hoeveel patiënten er overleden tussen cyclus *n* en *n+1*. De proportie patiënten die overlijden gaan direct naar de gezondheidstoestand dood.

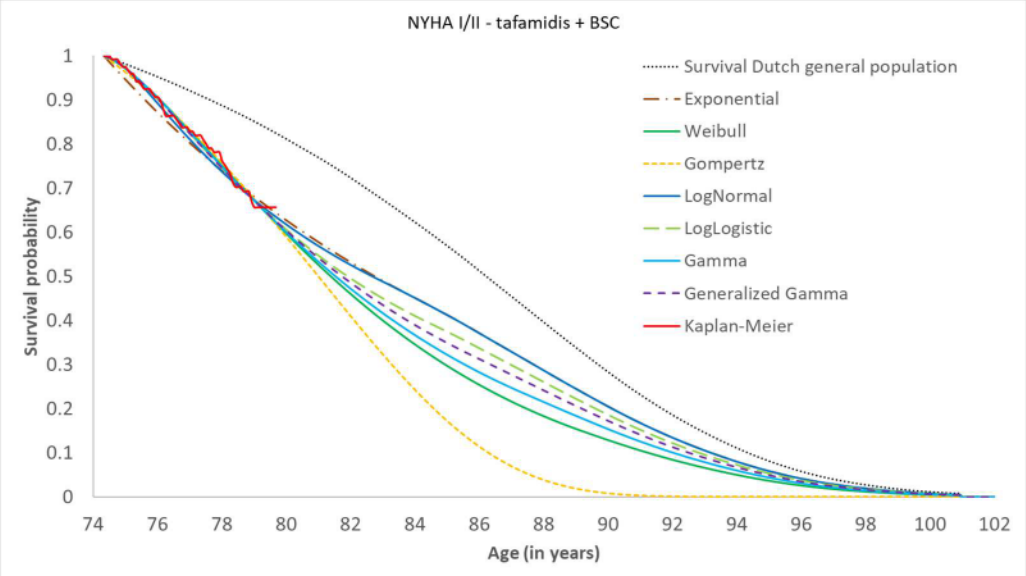
2.8.2 *Extrapolatie*

In de beoordeling van november 2020, was het Zorginstituut van mening dat de algehele overleving in de tafamidis + BSC arm onrealistisch hoog leek. Het Zorginstituut twijfelde aan de validiteit van de gemodelleerde overleving.[1] In het huidige dossier is er gebruik gemaakt van nieuwe data, waardoor de eerdere extrapolaties komen te vervallen. De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 30 maanden (ATTR-ACT studie) en 66 maanden (LTE studie). Deze data zijn geëxtrapoleerd tot 27 jaar (gemiddelde leeftijd van 74 jaar voor patiënten in model die overlijden bij een maximale leeftijd van 101 jaar). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van tafamidis + BSC en BSC. Dit is als volgt gedaan:

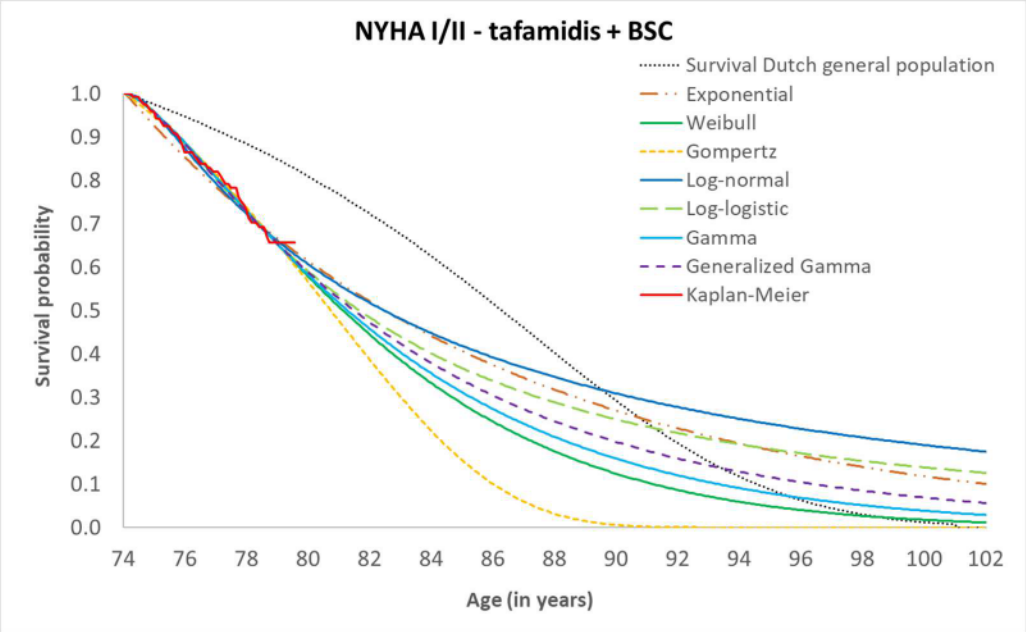
De OS data zijn geëxtrapoleerd voor de farmaco-economische analyse populatie (NYHA I-II). Voor de interventiearm (tafamidis + BSC) betreft het de data voor de patiënten die 80mg hebben gekregen in de ATTR-ACT studie en de LTE studie. Voor de controlearm (BSC) betreft het alleen de data van de ATTR-ACT studie. De LTE studie omvat namelijk alleen patiënten die behandeld werden met tafamidis. De registratiehouder erkent dat de LTE studie een mogelijke invloed heeft op de relatieve en absolute effectiviteit van tafamidis + BSC ten opzichte van BSC. Dit wordt bevestigd door het feit dat de overleving erg verschillend is afhankelijk van de gekozen distributie. De registratiehouder heeft getracht deze onzekerheid te ondervangen in scenarioanalyses.

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 gecorrigeerd voor achtergrond mortaliteit.[25] De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit (tabel 2), visuele inspectie, klinische plausibiliteit en validatie door clinici in Nederland, de Weibull distributie het best paste voor de tafamidis + BSC behandelarm.[15] De andere distributies zijn onderzocht in scenarioanalyses. Aan het einde van de extrapolatie van de tafamidis + BSC arm, in de KM curves *ongecorrigeerd* voor achtergrond mortaliteit in figuur 3, valt op dat de verschillende distributies kruisen met de survival van de algemene Nederlandse populatie (vanaf een leeftijd van 90 jaar). Dit was ook het geval in de eerdere beoordeling, alhoewel in grotere mate. De registratiehouder heeft dit proberen te ondervangen door het toepassen van standardised mortality rates (SMR) in scenarioanalyses. Het Zorginstituut merkt op dat wanneer de gecorrigeerde curves zijn gebruikt, het aanvullend corrigeren met de SMR niet persé een toegevoegde waarde heeft.

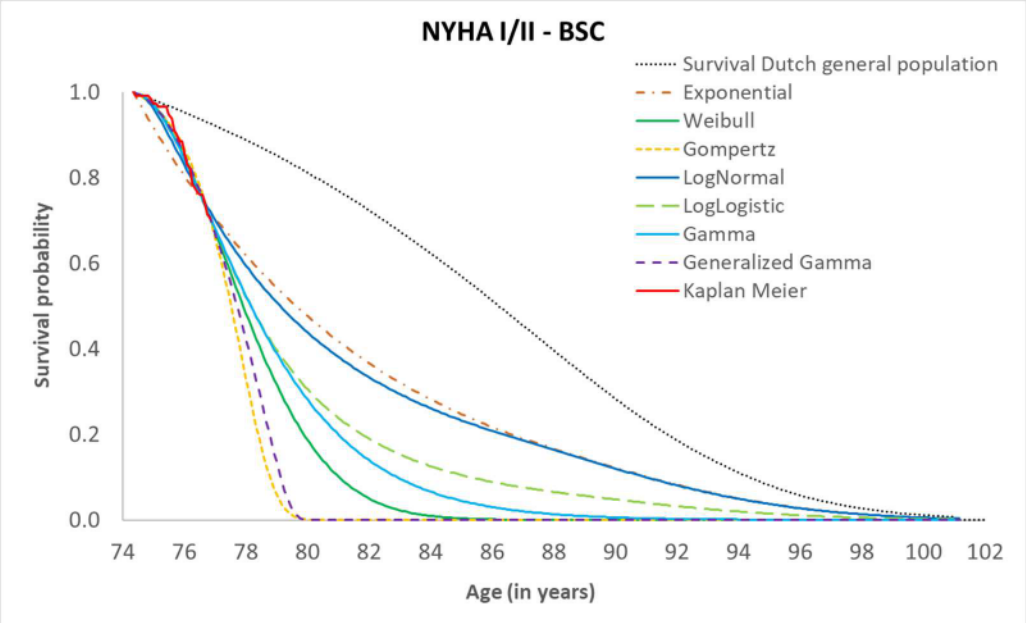


Figuur 2: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor tafamidis + BSC bij patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II.

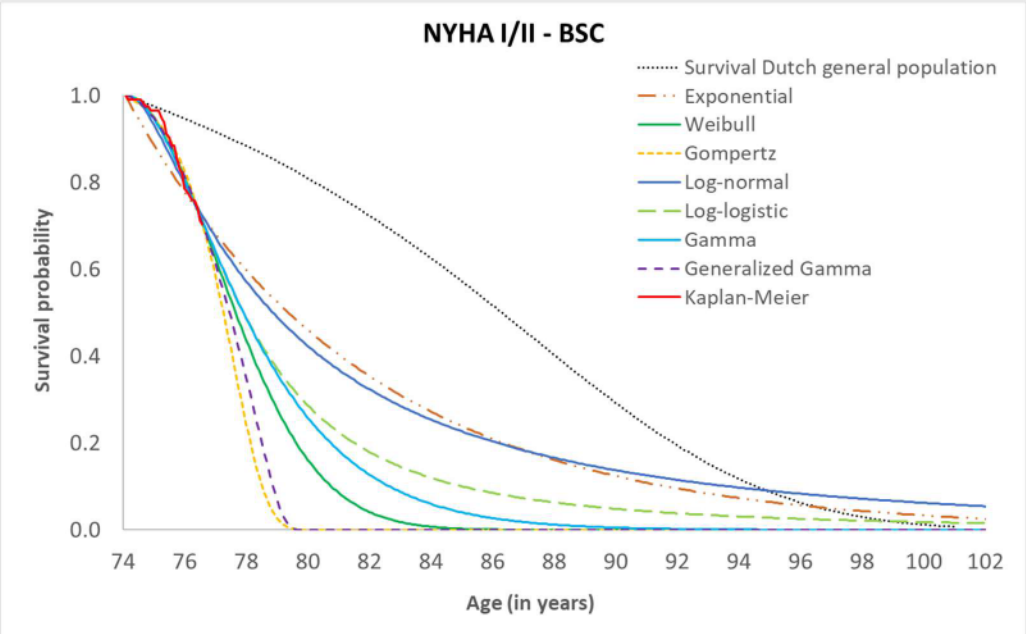


Figuur 3: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor tafamidis + BSC bij patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II (ongecorrigeerd).

Figuur 4 toont de KM curves en modelprojecties voor de BSC arm in NYHA klasse I-II gecorrigeerd voor achtergrond mortaliteit.[25] De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit (tabel 2), visuele inspectie, klinische plausibiliteit en validatie door clinici in Nederland, de Gompertz distributie het best paste voor de BSC behandelarm.[15] De andere distributies zijn onderzocht in scenarioanalyses. Het Zorginstituut merkt op dat de Gompertz distributie in de minst gunstige overleving voor de BSC arm resulteert. Dit vergroot het verschil in overleving tussen de twee behandelarmen. Figuur 5 toont de KM curves en modelprojecties voor de BSC arm in NYHA klasse I-II ongecorrigeerd voor achtergrond mortaliteit. Hierin valt op dat na de leeftijd van 94 jaar een aantal verschillende distributies kruisen met de survival van de algemene Nederlandse populatie.



Figuur 4: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor BSC bij patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II.



Figuur 5: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor BSC bij patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II (ongecorrigeerd).

Tabel 2: Statistische fit van de verschillende parametrische distributies

Treatment*		Exponential	Weibull	Gompertz	Log-normal	Log-logistic	Gamma	Generalized Gamma
Tafamidis + BSC	AIC	456,63	454,98	455,96	455,48	455,02	454,90	456,86
	BIC	459,43	460,57	461,56	461,08	460,61	460,49	465,25
Placebo +	AIC	366,13	355,82	354,94	363,86	356,28	356,99	357,65

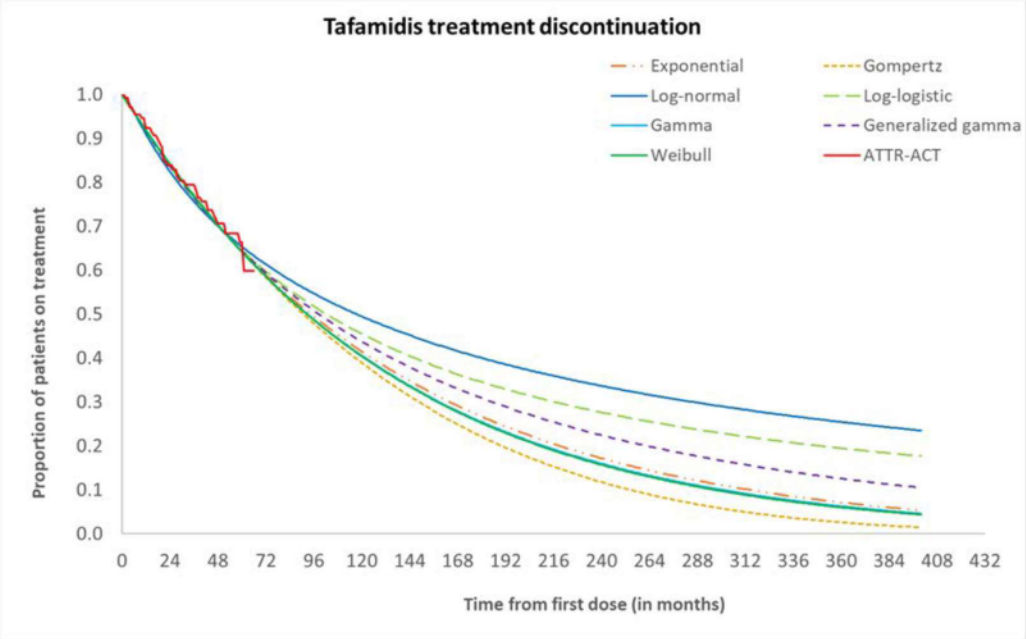
BSC	BIC	368,86	361,32	360,41	369,33	361,75	362,46	365,86

AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; NYHA = New York Heart Association.

** Based on data from the ATTR-ACT trial for BSC and based on the combined ATTR-ACT trial and the LTE study data for tafamidis 80 mg + BSC.*

Conclusie overall survival:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de manier waarop de algehele overleving (OS) is gemodelleerd.

Extrapolatie treatment discontinuation en treatment waning
Ongeveer 34% van de patiënten die nog in leven waren na 66 maanden in de LTE studie zijn gestopt met het gebruik van tafamidis. De registratiehouder geeft aan dat dit mogelijk het gevolg kan zijn dat de patiënt geen directe verlaging in symptomen ervaart. Daarnaast is de gemiddelde leeftijd van de populatie relatief hoog wat mogelijk tot het vergeten van het innemen van medicijnen leidt. Daarnaast nemen deze patiënten vaak meerdere medicijnen, waardoor ze mogelijk stoppen met het gebruik van tafamidis. Deze discontinuatie is meegenomen in het model. Omdat alleen data beschikbaar was tot 66 maanden, is treatment discontinuation geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdshorizon op dezelfde manier als het extrapoleren van de OS. In figuur 6 worden de verschillende parametrische extrapolaties grafisch weergegeven. De registratiehouder geeft aan dat op basis van de statistische fit (tabel 3), visuele inspectie, klinische plausibiliteit en validatie door clinici in Nederland, de exponentiele distributie het best paste voor de treatment discontinuation in de tafamidis + BSC behandelarm.[15] Daarnaast is er voor deze distributie gekozen omdat dit resulteerde in de meest conservatieve proportie patiënten dat nog tafamidis gebruikt (gebruik van patiënten in een gecontroleerde setting is doorgaans hoger dan in de praktijk).



Figuur 6: Kaplan-Meier curve en modelprojecties voor treatment discontinuation tafamidis + BSC bij patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II.

Tabel 3: Statistische fit van de verschillende parametrische distributies voor

treatment discontinuation

Treatment*		Exponential	Weibull	Gompertz	Log-normal	Log-logistic	Gamma	Generalized Gamma
Tafamidis + BSC	AIC	593,43	595,38	595,38	596,12	595,58	595,37	597,27
	BIC	596,59	601,69	601,69	602,44	601,90	601,69	606,75

AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; NYHA = New York Heart Association.

** Based on data from the combined ATTR-ACT trial and the LTE study data for tafamidis 80 mg + BSC.*

Treatment waning is ook meegenomen in het model op verzoek van het Zorginstituut. Na 66 maanden wordt er een mortaliteit hazard, gecorrigeerd voor OS hazard ratio (HR), toegepast in de cycli na 66 maanden. Hierin wordt aangenomen dat het behandeleffect meteen verdwijnt na het stoppen met het gebruik van tafamidis. De registratiehouder geeft aan dat dit een conservatieve benadering is die mogelijk het behandeleffect van tafamidis onderschat:

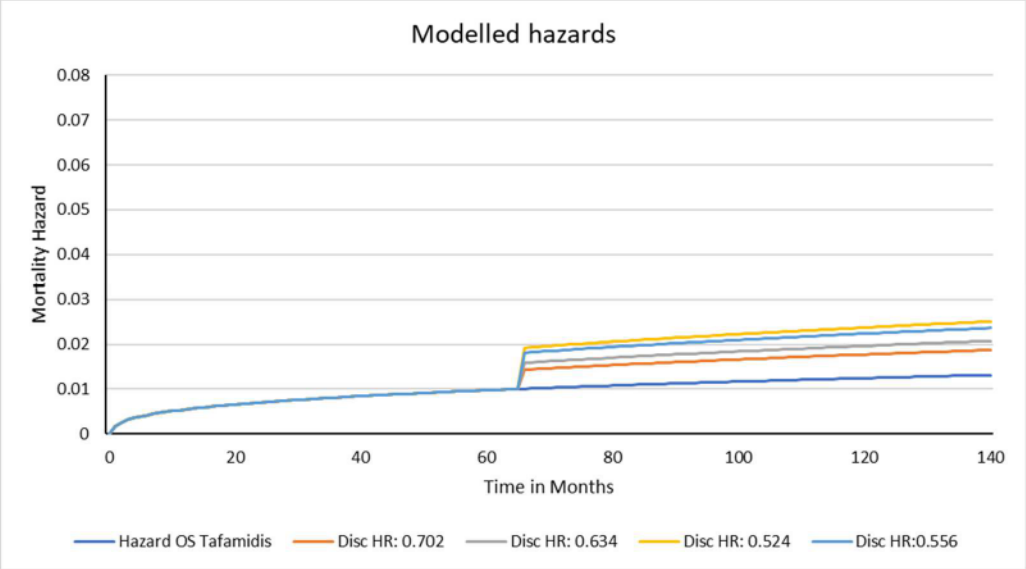
- Aangezien tafamidis bedoeld is om de progressie van ziekte te vertragen zal het toepassen van treatment waning direct na het stoppen met het gebruik van tafamidis niet zorgen voor het abrupt verdwijnen van het behandeleffect. Volgens de registratiehouder werkt het behandeleffect nog door, vooral wanneer vergeleken met patiënten op BSC.
    - Volgens het Zorginstituut is hier geen concreet bewijs voor, wat bevestigd wordt door clinici.[26]
- Treatment waning wordt impliciet meegenomen in de mortaliteit hazard, na 66 maanden gebruikte 66% van de patiënten nog tafamidis ten opzichte van 34% die zijn gestopt. De mortaliteit hazard is dus een gewogen hazard van patiënten behandeld met tafamidis en zonder tafamidis.

De OS Hazard ratio's (HR's) zijn berekend op basis van de ATTR-ACT studie en LTE studie voor de tafamidis + BSC behandelarm.[27] Hiervoor is gebruik gemaakt van data van 70 maanden in tegenstelling tot wat er in de KM plots is gebruikt (66 maanden). Volgens de registratiehouder was het alleen mogelijk om KM plots te genereren tot 66 maanden. Dit komt doordat er te weinig patiënten die "at risk" waren. Wanneer Cox regressie modellen worden gebruikt is het mogelijk data te gebruiken van 70 maanden. Een Cox regressie is namelijk een cumulatieve analyse. Er wordt immers een HR berekend voor elke maand na randomisatie. In de base case is een HR gebruikt van 0,702 (95% BI: 0,49 – 1,00), zie figuur 3. Dit is de HR na 30 maanden, wat in lijn is met het eindpunt van de ATTR-ACT studie voor de algehele NYHA I-III populatie. Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder voor het berekenen van de OS HR's in de base case geen gebruik is gemaakt van de farmaco-economische analyse populatie (alleen NYHA I-II). De registratiehouder presenteert dit wel in scenarioanalyses:

- Geen treatment waning, patiënten volgen dezelfde mortaliteit als de patiënten die tafamidis gebruiken (Hazard OS tafamidis in figuur 7).
- HR van 0,634: dit is de HR na 30 maanden in de farmaco-economische analyse populatie
- HR van 0,556: dit is de HR na 70 maanden in de farmaco-economische analyse populatie
- HR van 0,524: dit is de laagst geobserveerde HR in de farmaco-economische analyse populatie tussen 30 en 70 maanden. Deze HR werd gevonden na 38 maanden.

In de base case, en alle scenario's (behalve zonder treatment waning), werden de bovenstaande OS HR's toegepast op de mortaliteit hazard rate van patiënten die

stopten met gebruik van tafamidis na 66 maanden. Vóór 66 maanden werd dit volgens de registratiehouder impliciet meegenomen in de mortaliteit hazard rate, zoals eerder beschreven. Patiënten die na 66 maanden nog steeds tafamidis gebruiken en patiënten die zijn gestopt met het gebruik van tafamidis vóór 66 maanden volgen de base case OS voor de behandelarm tafamidis + BSC, de Weibull. In figuur 7 worden de mortaliteit hazards visueel weergegeven van de base case (HR 0,702) en de aangepaste survival functies voor de scenarioanalyses.



Figuur 7: Gemodelleerde mortaliteit hazard van de verschillende treatment waning scenario's.

Achtergrond mortaliteit
De algemene Nederlandse sterftecijfers (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht voor het jaar 2020) zijn gebruikt om de geëxtrapoleerde OS te corrigeren voor achtergrond mortaliteit.[25] De achtergrond mortaliteit werd toegepast wanneer deze hoger was dan de mortaliteit in de tafamidis + BSC arm. Als gevolg van de hoge leeftijd van de patiëntenpopulatie, hebben patiënten een verhoogd risico op overlijden door andere oorzaken. Bij een leeftijd van 101 jaar is minder dan 1,0% van de patiënten in het model nog in leven. Daarom werd er in het model aangenomen dat iedereen overlijdt op een maximale leeftijd van 101 jaar.

Aan het einde van de extrapolatie van de tafamidis + BSC arm valt op dat de verschillende distributies kruisen met de survival van de algemene Nederlandse populatie (vanaf een leeftijd van 90 jaar in de ongecorrigeerde KM curves in figuur 3). Dit was ook het geval in de eerdere beoordeling, alhoewel toen in grotere mate.[1] De registratiehouder heeft dit op verzoek van het Zorginstituut proberen te ondervangen door het toepassen van additionele standardised mortality rates (SMR). De SMR werd toegepast op de algemene populatie en de gemodelleerde populatie mortaliteit gecorrigeerde OS curves om mogelijke additionele overlijdens mee te kunnen nemen. Wanneer de SMR werd toegepast werd dit gedaan voor alle tijdspunten. Uit een literatuuronderzoek kon er geen SMR of data worden geïdentificeerd om de SMR te bepalen. Daarom worden er in scenarioanalyses assumpties gemaakt:

- SMR van 1,1
- SMR van 1,2
- SMR van 1,5

De registratiehouder past deze additionele SMR toe als verhoging van de achtergrond mortaliteit en is dus ook toegepast op de curves die al gecorrigeerd zijn voor achtergrond mortaliteit (vb. SMR*hazard rate van achtergrond mortaliteit). Dit is alleen het geval in scenario analyses, in de base case wordt de hazard rate van de achtergrond mortaliteit gebruikt wanneer deze hoger is dan de hazard rate van de parametrische extrapolatie.

2.8.3 *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 4 en 5 voor de farmaco-economische analyse populatie. In tabel 4 worden tijdsafhankelijke utiliteiten gepresenteerd, die vanaf 30 maanden een vaste waarde kent voor elk van de behandelarmen. Reden voor het gebruiken van tijdsafhankelijke utiliteiten is dat behandeling met tafamidis een effect had op utiliteiten op alle tijdspunten. Er is ook een scenario met constante utiliteiten in elke behandelarm meegenomen. Deze staan in tabel 5. Het Zorginstituut merkt op dat er op baseline een verschil zit in utiliteiten tussen de tafamidis + BSC en de placebo + BSC arm.

Tabel 4: Tijdsafhankelijke utiliteiten voor patiënten met NYHA klasse I en II

Timepoint measurement ATTR-ACT trial	Used in model	Tafamidis 80 mg + BSC (SE)	Placebo + BSC (SE)	P-value L.S. Mean Difference from placebo
Baseline	0-5 months	0.791 (0.016)	0.811 (0.012)	
6 months	6-11 months	0.807 (0.013)	0.755 (0.020)	0.01
12 months	12-17 months	0.801 (0.015)	0.763 (0.020)	0.0018
18 months	18-23 months	0.781 (0.019)	0.740 (0.022)	0.0022
24 months	24-29 months	0.780 (0.018)	0.732 (0.026)	0.0024
30+ months	30+ months	0.783 (0.020)	0.709 (0.032)	<.0001

Tabel 5: Constante utiliteiten voor patiënten met NYHA klasse I en II

Treatment arm	Utility Value	SE	Data Source/Notes
Tafamidis 80 mg + BSC	0.791	0.01	Post-hoc analyses of ATTR-ACT trial utility scores – weighed by NL tariffs
BSC	0.761	0.01	

In de base case worden geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. In een scenarioanalyse past de registratiehouder dit wel toe. Gegevens hierover komen uit het pakketadvies van ivabradine.[28] Disutiliteiten als gevolg van hospitalisatie en leeftijd werden hierin meegenomen. Deze zijn bepaald aan de hand van de distributie van patiënten over de verschillende NYHA klassen gewogen naar het aantal patiënten met NYHA klasse I en II op 30 maanden. Zie tabel 6. Zie ook tabel 13 in paragraaf 2.8.4 voor de distributie van patiënten aan de hand van de verschillende NYHA klassen. In de base case werd er aangenomen dat de utiliteit na 30 maanden constant is, daarom werd er in een additioneel scenarioanalyse een disutiliteit toegepast voor patiënten ouder dan 90 jaar.

Tabel 6: Disutiliteiten als gevolg van hospitalisatie

NYHA class	Disutilities	Source
NYHA I	-0.071	Dutch submission for ivabradine in HF
NYHA II	-0.032	

NYHA III	-0.084	
NYHA IV	-0.212	
Treatment arm	**Disutility applied in model**	
Tafamidis 80 mg + BSC	-0.0551	NA
BSC	-0.0645	

Tabel 7: Leeftijd gerelateerde disutiliteit

Age	**Disutility**	**Source**
90 and older	-0.150	Assumption

Discussie utiliteiten:
Het Zorginstituut merkte op dat de twee typen disutiliteiten apart worden geëvalueerd in twee scenarioanalyses, en niet samen worden meegenomen in één scenarioanalyse. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder beide disutiliteiten tegelijkertijd meegenomen in een scenarioanalyse.

Conclusie utiliteiten:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de utiliteiten.

2.8.4 *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 2020.

Kosten binnen de gezondheidszorg
Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidzorg 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.

Kosten van tafamidis
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 97,54%. 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 €9.976,90 (Tabel 8).

Tabel 8: Medicijnkosten 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	97,54%	€ 9.976,90

RDI = relative dose intensity.

Kosten van BSC

In tabel 9 staat een overzicht van het behandelregime en de medicijnkosten voor de BSC. De kosten zijn gebaseerd op www.medicijnkosten.nl.[27] Het behandelregime is bepaald in overleg met Nederlandse experts.[15] Het Zorginstituut merkt op dat de kosten voor BSC verschillen van de kosten voor BSC uit de eerdere beoordeling. De prijs per dosis is namelijk lager dan beschreven in het eerdere rapport.[1] De registratiehouder geeft aan dat de kosten op www.medicijnkosten.nl zijn geüpdatet en daardoor verschillen van de BSC kosten uit de eerdere beoordeling. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse aangeleverd waarin is gerekend met de "oude" BSC kosten (zie paragraaf 2.10.3 en 3.5.3).

Tabel 9: Medicijnkosten BSC

Items	Drug	Source	Price per dose	Prescribed to % patients	Price per day (excl. VAT)
Combination of diuretics and lisdiuretics	Furosemide 40-120 mg (tablet) 1xday, OR Bumetanide 1-5mg (tablet) 1xday In combination with: Spironolacton 25 mg (tablet) 1 x day, OR Eplerenon 25-50 mg (tablet) 1 x day	Dutch expert opinion[15]	€ 0,03 – € 0,09 € 0,03 - € 0,02 € 0,10 € 0,31 – € 0,30	100%	€ 0,24
Beta blockers	Bisoprolol 2.5 mg (tablet) 1xday, OR Carvedilol 12.5 mg (tablet) 2xday, OR Nebivolol 2.5 mg (tablet) 1xday, OR Metoprolol 12.5 mg (tablet) 3xday	Dutch expert opinion[15]	€ 0,11 € 0,19 € 0,35 € 0,21	10%	€ 0,04
For arrhythmias	Amiodaron 100-400 mg (tablet) per day	Dutch expert opinion[15]	€ 0,08 - € 0,16	10%	€ 0,01
					€ 0,29

BSC = Best Supportive Care.

Kosten van treatment discontinuation

Medicijnkosten worden niet meegenomen nadat er gestopt is met gebruik van tafamidis. Voor het bepalen van het aantal patiënten dat stopt met gebruik van tafamidis heeft de registratiehouder data gebruikt uit de ATTR-ACT studie en de LTE studie en deze geëxtrapoleerd aan de hand van parametrische distributies (zie paragraaf 2.8.2). Extra scenarioanalyses zijn uitgevoerd zoals verzocht door het Zorginstituut waarin er gestopt wordt met het gebruik van tafamidis na 48 maanden en 66 maanden. Het scenario waarin patiënten stoppen met gebruik van tafamidis is

gecombineerd met treatment waning.

Kosten van bijwerkingen
Er wordt in het model rekening gehouden met kosten die gerelateerd zijn aan de bijwerkingen, deze kosten worden per cyclus berekend. Het gaat hierbij om diarree en urineweginfectie. De kans op het krijgen van deze bijwerkingen per cyclus 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%	€268,29	NZa DBC costs. 2019 (inflated to 2020). DBC: 119499078 - 1 or 2 consult at outpatient clinic/ consults over phone for diseases of the digestive system. Available at: https://www.opendisdata.nl/[29]
Urinary tract infection	0,3%	0,6%	€546,71	NZa DBC costs. 2019 (inflated to 2020). 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/[29]

AE = Adverse Events; BSC = Best Supportive Care.

Cardiovasculair (CV) 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 in tabel 11. Er zijn ook extra scenarioanalyses uitgevoerd:

- Ziekenhuisopnames werden gerelateerd aan NYHA klassen, gecorrigeerd voor het feit dat in deze populatie alleen NYHA klasse I en II werd meegenomen (tabel 12).
- Ziekenhuisopnames gelijk tussen tafamidis + BSC en BSC (tabel 14).
- Analyse met de primaire analyse populatie, dat wil zeggen patiënten met NYHA I-III (tabel 15).

Tabel 11: Kans op en duur van CV gerelateerde ziekenhuisopnames

Treatment arm	Rate per year	Per-cycle probability	Duration (days)	Data Source/Notes
Tafamidis 80 mg + BSC	0,3485	2,9%	9,0	ATTR-ACT Trial post-hoc analyses
BSC	0,7091	5,7%	9,6	

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

Tabel 12: Kans op CV gerelateerde ziekenhuisopnames afhankelijk van de NYHA klasse

NYHA	Rate per 6 months Tafamidis 80 mg + BSC	Rate per 6 months BSC	Duration (days) Tafamidis 80 mg + BSC	Duration (days) BSC
NYHA I	0.1198	0.2610	6.44	7.36
NYHA II	0.1775	0.2617	9.68	9.12
NYHA III	0.4205	0.4527	7.78	9.93
NYHA IV	0.5944	0.1934	4.33	11.00
Total	**0.4800**	**0.6528**	**8.55**	**9.41**

weighted				

Tabel 13: NYHA klasse distributie op baseline en 30 maanden in de ATTR-ACT studie voor de baseline NYHA I-II populatie.

NYHA classes, n/N (%)	Baseline		30 months	
	Tafamidis 80 mg + BSC (n=121)	Placebo + BSC (n=114)	Tafamidis 80 mg + BSC (N=102)	Placebo + BSC (N=80)
Class I	16/121 (13.2%)	13/114 (11.4%)	17/102 (16.9%)	5/80 (6.6%)
Class II	105/121 (86.8%)	101/114 (88.6%)	55/102 (54.3%)	41/80 (51.1%)
Class III	0/121 (0.0%)	0/114 (0.0%)	28/102 (27.79%)	29/80 (36.1%)
Class IV	0/121 (0.0%)	0/114 (0.0%)	1/102 (1.2%)	5/80 (6.2%)

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

Tabel 14: Scenario met gelijke hospitalisatie rate en duur voor beide behandelarmen voor de baseline NYHA I-II populatie.

	Rate per 6 months	Duration (days)	Data Source/Notes
Both treatment arms	0.6049	9.1	ATTR-ACT Trial

Tabel 15: Scenario met hospitalisatie rate en duur voor beide behandelarmen voor de baseline NYHA I-III populatie.

	Rate per 6 months	Duration (days)	Data Source/Notes
Tafamidis 80 mg + BSC	0.4908	8.6	ATTR-ACT Trial
BSC	0.702	9.6	

BSC = Best Supportive Care

De kosten per hospitalisatie werden berekend door de prijs per dag hospitalisatie te vermenigvuldigen met de duur. Hiervoor werd de kostprijs van €514,69 (geïndexeerd naar het jaar 2020) gebruikt uit de kostenhandleiding van het Zorginstituut (gewogen gemiddelde van algemeen en academisch ziekenhuis).[30] In tabel 16 zijn de kosten weergeven per hospitalisatie. Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder géén disutiliteiten als gevolg van hospitalisatie meeneemt in de base case.

Tabel 16: kosten per hospitalisatie.

	Tafamidis 80 mg + BSC	BSC
Cost per episode	€ 4.632,17	€ 4.940,98

BSC = Best Supportive Care

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.[15] 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 17 staat een overzicht van het zorggebruik en de kostprijzen van het monitoren. Klinisch experts hebben aangegeven dat alle tests en scans plaatsvinden gedurende

hetzelfde bezoek aan het ziekenhuis.[15]

Tabel 17: 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	€54,78	Costs in 2014€ - specialist visit at outpatient clinic - ZIN Kostenhandleiding - inflated to 2020[31]
ECG	1 x per year	2 x per year	4 x per year	1 x per year	€61,69	Costs in 2012€ - ZIN submission dossier Ivabradine (Procoralan) - inflated to 2020[28]
Echocardiograph	1 x per year	1 x per year	1 x per year	1 x per year	€46,51	NZa DBC tariff table. 2020. DBC: 039494. Heart echograph. Inflated to 2020[29]
Heart failure nurse	-	2 x per year 30-45 minutes	4 x per year 30-45 minutes	4 x per year 30-45 minutes	€8,53	Costs in 2014€ - Costs of a 15-minute nurse visit - ZIN Kostenhandleiding - inflated to 2020[31]
Blood test	1 x per year	2 x per year	3 x per year	1 x per year	€15,86	NZa DBC tariff table. 2019. DBC: 070820. BNP/NT-proBNP. Integral rate.[29]
Holter	1 x per year	1 x per year	1 x per year	1 x per year	€9,94	NZa DBC tariff table. 2019. DBC: 039757. Assessment of ECG, Holter, exercise research etc. - inflated to 2020[29]
CMRI	1 x per year	1 x per year	1 x per year	-	€395,89	NZa DBC tariff table. 2019. DBC: 085190. Cardiac MRI. - inflated to 2020[29]

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

Gebaseerd op de verdeling patiënten over de NYHA klassen op 30 maanden (tabel 13) en de kosten per cyclus (tabel 18), komen de kosten uit op €135,43 en €148,98 voor tafamidis +BSC en BSC, respectievelijk.

Tabel 18: Overzicht de kosten van het monitoren van de ziekte per NYHA klasse

NYHA class	Costs per cycle	Source
NYHA I	€ 64,95	Based on 2020 costs as per table 16
NYHA II	€ 124,76	
NYHA III	€ 198,83	
NYHA IV	€ 147,78	

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%).[15] 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 19).

Tabel 19: Kosten van cardiale implantaten

Items	Price	Source	Prescribed to % patients	Price (one-off)
ICD	€22.018	NZa DBC costs. 2020. DBC: 979001243 - Insertion of an AICD (defibrillator for a heart chamber), including insertion of electrodes in the case of a heart condition/ lung condition.[29]	5%	€1.100,90
Pacemaker	€2.121	NZa DBC costs. 2020. DBC: 099899055 - Placement of a pacemaker, cardiology in the case of heart disease by means of surgery.[29]	10%	€212,10

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 €5.793,67. Dit bedrag is gebaseerd op de DBC code voor palliatieve zorg gedurende een ziekenhuisopname.[29]

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 de reiskosten meegenomen die gerelateerd zijn aan het zorggebruik. Bij de berekening van de reiskosten per ziekenhuisbezoek (€17,31) is aangenomen dat:

- één derde van de patiënten met de auto reisde waarbij de kosten per kilometer (€0,20) en parkeerkosten (€3,21) gerekend werden;
- één derde van de patiënten met de taxi reisde waarbij kosten per kilometer (€2,85) en een éénmalig starttarief (€3,16) gerekend werden;
- één derde van de patiënten met het openbaar vervoer reisde waarbij kosten per kilometer (€0,20) gerekend werden;
- de gemiddelde afstand tot het ziekenhuis 7 km enkele reis is.

De kosten voor deze reismethoden zijn gebaseerd op de kostenhandleiding van Hakkaart – van Roijen et al.[31] en zijn gecorrigeerd voor inflatie naar 2020. Daarnaast is aangenomen dat diagnostiek en monitoring, afspraken met hartfalen verpleegkundigen of specialist tegelijkertijd plaatsvinden. Kosten zijn gerekend voor de bezoeken aan het ziekenhuis per NYHA klasse, en gewogen voor de verdeling over de NYHA-klassen op 30 maanden zoals weergegeven in tabel 13. Gemiddeld komen de reiskosten per cyclus voor tafamidis + BSC uit op €4,81 en voor placebo + BSC op €5,51.

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.[15] Een overzicht van de uren staat in tabel 20. Het aantal uren is vervolgens vermenigvuldigd met de referentie prijs voor informele zorg (€14,57).

Tabel 20: Het aantal uren informele zorg per NYHA klasse

	Number of caregiver hours per week	Number of caregiver hours per cycle	Source
NYHA I	0	0	Dutch clinical expert opinion[15]
NYHA II	5	21.74 (=365.25/7/12*5)	
NYHA III	15	65.22 (=365.25/7/12*15)	
NYHA 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 gebaseerd op de leeftijdsverdeling van de patiënten uit de ATTR-ACT studie. 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 74,08 jaar is.[32] 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 13,6% van de patiënten jonger dan 66 was en 16,2% 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 sacubtril/valsartan (Entresto®) rapport en input van klinisch experts (tabel 21).[22] 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 21: Percentage patiënten dat nog werkt

	Ability to work	Source
NYHA I	88%	Opinion clinical experts - FE dossier Entresto 2016 and validated with Dutch cardiologists in 2019 [22, 15]
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 (85 dagen).[33] De registratiehouder heeft berekend dat de gemiddelde productiviteitskosten per dag €191,73 zijn (tabel 22). Deze kosten

zijn toegepast in het model bij een ziekenhuisopname en bij het overlijden van de patiënt (gecorrigeerd voor het percentage werkende). Het Zorginstituut merkt op dat er een frictieperiode is gebruikt uit 2013 uit de richtlijn voor economische evaluaties.[34] Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de frictieperiode bijgewerkt naar het jaar 2020 met behulp van data van het CBS. Dit is in een scenarioanalyse gedaan. Daarnaast viel het op dat er werd gecorrigeerd voor gross participation (tabel 22) als ook het percentage patiënten dat nog werkt (tabel 21). Hierin lijkt wat overlap te zijn en dat daarmee wordt overmatig wordt gecorrigeerd voor het aantal mensen dat niet werkt. De registratiehouder is van mening dat de dubbel telling slecht gering is en dat er een overschatting zou zijn van productiviteitsverliezen wanneer de gross participation niet verrekend zou worden. Toch levert de registratiehouder een scenarioanalyse waarin de gross participation niet is meegenomen om het Zorginstituut in de mogelijkheid te stellen de impact hiervan op de resultaten te evalueren.

Tabel 22: Productiviteitsverlies

Parameter	Men	Women	Source
Distribution	91%	9%	ATTR-ACT trial[9]
Productivity cost/hour per working person	€ 40,99	€ 34,18	all ages, Table 6.2 in Bijlage 1: Kostenhandleiding/Hakkart-van Roijen et al. 2016 (cost year 2014; inflated to 2020)[31]
Productivity cost/day per working person	€327,94	€269,99	8 hours per day
Gross participation	67,10%	53,50%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline[35]
Part-time job	23%	76%	
Smallest part-time job: 1-11 hrs/week	4%	9%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline[35]
Small part-time job: 12-20 hrs/week	3%	13%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline[35]
Middle sized part-time job: 20-28 hrs/week	5%	29%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline[35]
Large part-time job: 28-35 hrs/week	11%	25%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline[35]
Full-time job	77%	24%	45-75 years, CBS 2019 data/Statline[35]
Productivity cost/day per person	€199,01	€ 98,29	Corrected for gross participation and part-time employment
Productivity cost/day per person monitored during working hours	**€ 191.73**		Weighted average men/women

Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder de indirect medische kosten meegenomen, gebaseerd op de Practical Application to Include Future Disease Costs (PAID) tool, versie 1.3.[36, 33] Voor het bepalen van de kosten zijn alle ziektes geïncludeerd behalve hartfalen.

<u>Discussie kosten:</u>

Het Zorginstituut heeft in het eerdere rapport een aantal inconsistenties kunnen identificeren in de beschrijving van de kosten:

- De kosten voor BSC wijken af van de kosten van BSC zoals deze waren beschreven in de initiële beoordeling. In het huidige rapport zijn deze lager.
- Beschrijving van hoe reiskosten werden bepaald ontbrak.

- De gebruikte frictieperiode was gedateerd (2013).

Conclusie kosten:
De registratiehouder heeft voldoende toelichting aangeleverd en aan de verzoeken van het Zorginstituut voldaan wat betreft bovenstaande punten. Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de kosten.

2.8.5 *Modelaannames*

In tabel 23 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 23: Model assumpties

	Assumption	Rationale/Support	Source
1.	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[8, 9] Dutch clinical expert opinion[15]
2.	Time horizon is lifetime.	Represents a lifetime time horizon to capture all benefits on cost and outcomes associated with tafamidis.	ZIN guideline[33]
3.	Patient data from the trial and LTE study 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[37]
4.	OS curves for each treatment group were extrapolated independently of each other.	Fitting separate parametric models to 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.	NICE TSD 14[37]
5.	The Weibull curve was selected to extrapolate tafamidis 80 mg + BSC survival. General population mortality correction 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[15]
6.	The Gompertz curve was selected to extrapolate BSC survival.	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[15]
7.	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[15]
8.	Discontinuation in patients baseline NYHA I-	It is not expected that the proportion of patients on treatment	Assumption

	III is reflective of patients with baseline NYHA I/II	given that they are alive, is dependent on their baseline NYHA class	
9.	The probability of receiving transplants was not included within the latest model.	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[15]
10.	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[38]
11.	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. Hospitalisation rates are independent of transitions between NYHA classes over time and are based on the mean rates observed in the baseline NYHA I/II trial population.	ATTR-ACT trial [8, 9]
12.	No disutilities associated with adverse events or hospitalisations were applied	It was assumed that such disutility is already captured in the trial-based EQ-5D-3L data, however due to updated model structure this is a conservative approach. Impact is tested in a scenario.	Assumption
13.	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
14.	Adverse events are similar for patients with NYHA I/II and NYHA I-III	In the absence of data it is expected that the distribution of adverse events between treatment arms does not differ between the NYHA I-III total population and the NYHA I/II subgroup	Assumption

<u>Discussie modelassumpties:</u>
Het Zorginstituut merkte een aantal inconsistenties op in het beschrijven van de modelassumpties. Dit gaat om assumpties 9 en 13. In assumptie 9 werd gesteld dat er geen cardiale implantaten worden meegenomen in het model. Echter, in de beschrijving van de kosten wordt aangegeven dat de kosten voor een cardiaal implantaat eenmalig worden meegenomen in de eerste cyclus van het model. De registratiehouder licht in een reactie toe dat de kosten van cardiale implantaten (ICD en pacemakers) wel zijn meegenomen in de base case analyse. De kans op een implantaat toediening is in de basecase analyse voor beiden armen namelijk gelijk en aangezien het is toegepast als een eenmalig kostenpost leidt dit tot geen verschil tussen beide behandelarmen. In een scenarioanalyse zijn de kansen op een implantaat toediening gevarieerd. In assumptie 13 wordt beschreven dat reiskosten worden meegenomen in het model. In het aangeleverde dossier zijn deze kosten niet beschreven (zie paragraaf 2.8.4). Deze worden wel meegenomen in het

bijgeleverde model. De beschrijving van de reiskosten is toegevoegd aan het huidige rapport.

Conclusie modelassumpties:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de modelassumpties.

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.

2.9.2 Validatie van de input data

De registratiehouder heeft verschillende Nederlandse klinische experts geconsulteerd om de inputgegevens voor de populatie, effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten in het model te valideren. Het verslag van dit overleg heeft de registratiehouder toegevoegd aan het dossier.[15]

2.9.3 Technische validatie

Het model is technisch gevalideerd door het bedrijf dat het model heeft gemaakt (Cornerstone). De registratiehouder heeft daarnaast ook aan Pharmerit International gevraagd om het model te controleren. Deze heeft een aantal fouten gevonden en deze gecorrigeerd. Dit rapport is door de registratiehouder toegevoegd aan het dossier.[39] Na de correcties van Pharmerit International en het aanpassen van het model voor de herbeoordeling is er nogmaals een kwaliteitscontrole uitgevoerd door Ingress Health. Dit omvatte een sheet-by-sheet test van berekeningen en functionaliteit, en extreme-waarde testen.

2.9.4 Output validatie

De registratiehouder heeft de extrapolaties gevalideerd aan de hand van observationele data uit drie studies.[40-42] Hieruit kwam naar voren dat de gekozen distributie voor de BSC arm (Gompertz) overeenkomt met eerdere studies. De registratiehouder geeft wel aan dat de vergelijkbaarheid tussen de ATTR-ACT studie de drie observationele studies niet optimaal is. Alternatieve goed fittende distributies, de Weibull en Generalized Gamma, zijn ook geëvalueerd in scenarioanalyses. De extrapolaties zijn ook voorgelegd aan klinisch experts.[15]

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 gevoeligheidsanalyses

De registratiehouder heeft een groot aantal parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses. Om de parameter te variëren werd er gebruik gemaakt van het 95% betrouwbaarheidsinterval waar mogelijk. Bij gebrek aan data werden de boven- en ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de parameter bepaald door een SE te nemen van ±20% van de gemiddelde waarde van de parameter.

Zie tabel 24 voor de parameters die zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses.

Tabel 24: Parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses inclusief onder- en bovengrens.

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
Hospitalisation rates (per cycle probability)						
BSC	5.74%	0.44%	Beta	4.91%	6.63%	ATTR-ACT trial
Tafamidis + BSC	2.86%	0.28%	Beta	2.34%	3.43%	
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 80 mg	97,54%	19,51%	Beta	57,32%	100,00%	ATTR-ACT trial; long-term extension study
Treatment cost per day - BSC	€ 0,29	€ 0,06	Gamma	€ 0,19	€ 0,42	Expert opinion and medicijnkosten.nl
Adverse events (per cycle)						
BSC	5,23	1,05	Gamma	3,38	7,47	ATTR-ACT trial and NZa DBC costs
Tafamidis 80 mg + BSC	2,93	0,59	Gamma	1,89	4,18	
Background disease management (per cycle)						
BSC	148,98	29,80	Gamma	96,41	212,81	Expert opinion, ZIN Kostenhandleiding 2014, NZa tariff table and ZIN submission dossier Ivabradine (Procoralan)
Tafamidis 80 mg + BSC	135,43	27,09	Gamma	87,64	193,45	
CV-related hospitalisation						

Tabel 24: Parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses inclusief onder- en bovengrens.

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
Daily cost	514,69	102,94	Gamma	333,08	735,18	ZIN Kostenhandleiding
Cardiac implant (one-off)						
ICD	€ 22.018	€ 4.404	Gamma	€ 14.249	€ 31.450	NZa DBC costs
Pacemaker	€ 2.121	€ 424	Gamma	€ 1.373	€ 3.030	
End of life cost (one-off)	€ 5.794	€ 1.159	Gamma	€ 3.749	€ 8.276	NZa DBC costs
Indirect – caregiver (per cycle)						
BSC	€ 708	€ 142	Gamma	€ 458	€ 1.012	Expert opinion, ZIN Kostenhandleiding 2014
Tafamidis 80 mg + BSC	€ 487	€ 97	Gamma	€ 315	€ 696	
Utility values						
BSC baseline (0 months)	0,811	0,012	Beta	0,786	0,834	ATTR-ACT trial
BSC 6 months	0,755	0,020	Beta	0,715	0,793	
BSC 12 months	0,763	0,020	Beta	0,722	0,802	
BSC 18 months	0,740	0,022	Beta	0,696	0,782	
BSC 24 months	0,732	0,026	Beta	0,680	0,781	
BSC 30 months	0,709	0,032	Beta	0,645	0,769	
Tafamidis 80 mg + BSC baseline (0 months)	0,791	0,016	Beta	0,759	0,821	
Tafamidis 80 mg + BSC 6 months	0,807	0,013	Beta	0,781	0,832	
Tafamidis 80 mg + BSC 12 months	0,801	0,015	Beta	0,770	0,830	
Tafamidis 80 mg + BSC 18 months	0,781	0,019	Beta	0,742	0,818	
Tafamidis 80 mg + BSC 24 months	0,780	0,018	Beta	0,744	0,814	
Tafamidis 80 mg + BSC 30 months	0,783	0,020	Beta	0,743	0,821	
Treatment waning						

Tabel 24: Parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses inclusief onder- en bovengrens.

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
Discontinuation HR	0,702	0,179	Beta	0,305	0,966	ATTR-ACT trial; long-term extension study

2.10.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

Tabel 25 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen. Alle parameters uit het model zijn meegenomen in de PSA, met uitzondering van patiëntkarakteristieken en discontering. De invloed van discontering is geëvalueerd in scenarioanalyses.

Tabel 25: Overzicht van parameters meegenomen in de PSA

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
OS						
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					
Shape parameter for Weibull OS curve – Tafamidis 80 mg + BSC	1,354	Uses variance/covariance matrix with Cholesky decomposition				ATTR-ACT trial; long-term extension study
Scale parameter for Weibull OS curve – Tafamidis 80 mg + BSC	111,021					
Tafamidis treatment discontinuation						
Rate parameter for Exponential treatment discontinuation curve	0,007	Uses variance/covariance matrix with Cholesky decomposition				ATTR-ACT trial; long-term extension study
Hospitalisation rates (per cycle probability)						
BSC	5,74%	0,44%	Beta	4,91%	6,63%	ATTR-ACT trial
Tafamidis 80 mg + BSC	2,86%	0,28%	Beta	2,34%	3,43%	

Tabel 25: Overzicht van parameters meegenomen in de PSA

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
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 80 mg	97,54%	19,51%	Beta	57,32%	100,00%	ATTR-ACT trial; long-term extension study
Treatment cost per day - BSC	€ 0,29	€ 0,06	Gamma	€ 0,19	€ 0,42	Expert opinion and medicijnkosten.nl
Adverse events costs (per cycle)						
BSC	€ 5,23	€ 1,05	Gamma	3,38	7,47	ATTR-ACT trial and NZa DBC costs
Tafamidis 80 mg + BSC	€ 2,93	€ 0,59	Gamma	€ 1,89	€ 4,18	
Background disease management cost (per cycle)						
BSC	€ 148,98	€ 29,80	Gamma	€ 96,41	€ 212,81	Expert opinion, ZIN Kostenhandleiding 2014, NZa tariff table and ZIN submission dossier Ivabradine (Procoralan)
Tafamidis 80 mg + BSC	€ 135,43	€ 27,09	Gamma	€ 87,64	€ 193,45	
CV-related hospitalisation						
Daily cost	€ 514,69	€ 102,94	Gamma	€ 333,08	€ 735,18	ZIN Kostenhandleiding
Cardiac implant (one-off)						
ICD	€ 22.018	€ 4.404	Gamma	€ 14.249	€ 31.450	NZa DBC costs
Pacemaker	€ 2.121	€ 424	Gamma	€ 1.373	€ 3.030	

Tabel 25: Overzicht van parameters meegenomen in de PSA

Parameter	Base case value	SE	Distribution	Low value 95% CI	High Value 95% CI	Source
End of life cost (one-off)	€ 5.794	€ 1.159	Gamma	€ 3.749	€ 8.276	NZa DBC costs
Indirect – caregiver (per cycle)						
BSC	€ 708	€ 142	Gamma	€ 458	€ 1.012	Expert opinion, ZIN Kostenhandleiding 2014
Tafamidis 80 mg + BSC	€ 487	€ 97	Gamma	€ 315	€ 696	
Utility values						
BSC baseline (0 months)	0,811	0,012	Beta	0,786	0,834	ATTR-ACT trial
BSC 6 months	0,755	0,020	Beta	0,715	0,793	
BSC 12 months	0,763	0,020	Beta	0,722	0,802	
BSC 18 months	0,740	0,022	Beta	0,696	0,782	
BSC 24 months	0,732	0,026	Beta	0,680	0,781	
BSC 30 months	0,709	0,032	Beta	0,645	0,769	
Tafamidis 80 mg + BSC baseline (0 months)	0,791	0,016	Beta	0,759	0,821	
Tafamidis 80 mg + BSC 6 months	0,807	0,013	Beta	0,781	0,832	
Tafamidis 80 mg + BSC 12 months	0,801	0,015	Beta	0,770	0,830	
Tafamidis 80 mg + BSC 18 months	0,781	0,019	Beta	0,742	0,818	
Tafamidis 80 mg + BSC 24 months	0,780	0,018	Beta	0,744	0,814	
Tafamidis 80 mg + BSC 30 months	0,783	0,020	Beta	0,743	0,821	
Treatment waning						
Discontinuation HR	0,702	0,179	Beta	0,305	0,966	ATTR-ACT trial; ; long-term extension study

CI = Confidence Interval; CV = Cardiovascular; HR = hazard ratio; LTE = long term extension; OS = Overall Survival; PSA = Probabilistic sensitivity analysis; SD = standard deviation; SE = Standard Error.

2.10.3 *Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in tabel 26 en 27. Tabel 26 beschrijft de scenarioanalyses die zijn uitgevoerd om de onzekerheid rondom extrapolaties te kwantificeren. In tabel 27 worden de overige

scenarioanalyses beschreven.

Tabel 26: Scenarioanalyses voor de extrapolaties

Scenario #	BSC baseline NYHA I/II	Tafamidis 80 mg + BSC baseline NYHA I/II
Base case	*Gompertz*	*Weibull*
#1	Gompertz	Gamma
#2	Generalized gamma	Gamma
#3	Weibull	Gamma
#4	Gompertz	Gompertz
#5	Generalized gamma	Gompertz
#6	Weibull	Gompertz
#7	Generalized gamma	Weibull
#8	Weibull	Weibull

Tabel 27: Overige scenarioanalyses uitgevoerd

#	Scenario	Description/rationale
#9	No treatment waning	To account for potentially underestimating the treatment effect of tafamidis based on the reasoning as presented in Section 2.8.2, HR assumed to be 1
#10	Treatment waning – varying HRs	0.634: HR after 30 months based on the baseline NYHA I/II population
#11		0.556: HR after 70 months based on the baseline NYHA I/II population
#12		0.524: lowest HR observed in the baseline NYHA I/II population. The lowest HR was at 38 months.
#13	Treatment waning after 48 months	Apply HR of 0.702 (as per base case HR) after 48 months
#14	Treatment stop after 66 months with treatment waning	Treatment stop at 66 months + waning with base case HR: 0.702
#15		Treatment stop at 66 months + waning with HR: 0.634
#16		Treatment stop at 66 months + waning with HR: 0.556
#17		Treatment stop at 66 months + waning with HR: 0.524
#18	SMR	To account for potential higher risk of death due to CV events the following standardised mortality rates were applied to the general population mortality: SMR of 1.1
#19		SMR of 1.2
#20		SMR of 1.5
#21	Choice of discontinuation extrapolation curve	To explore the impact of the choice of parametric model function for tafamidis treatment discontinuation: Weibull
#22		Gamma
#23		Gompertz
#24	Time varying utilities as per Section **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** No disutilities applied	Constant utilities over time – by treatment arm based on baseline NYHA I/II ATTR-ACT trial (Tafamidis 80 mg+ BSC, 0.791; BSC, 0.761)
#25		Constant utilities over time – treatment independent based on baseline NYHA I/II ATTR-ACT trial (Tafamidis 80 mg + BSC & BSC, 0.777)
#26		Include disutilities for Hospitalisations
#27		Include age-related disutility (90+, -0.15), based on assumption
#28	CV Hospitalisations (rate, duration)	Hospitalisation rate and duration based on weighted average for baseline NYHA I/II at 30 months (Tafamidis

Tabel 27: Overige scenarioanalyses uitgevoerd

#	Scenario	Description/rationale
		80 mg + BSC: 0.480, 8.55; BSC: 0.653, 9.41)
#29		Based on total (NYHA I-III) ATTR-ACT trial population by treatment arm (tafamidis: 0.4908, 8.6 days placebo: 0.702, 9.6 days)
#30		Based on total baseline NYHA I/II ATTR-ACT trial population – same duration for both treatment arms (9.1, 0.6049)
#31	Cardiac implants	As the Dutch clinical experts indicated that they would expect to find a lower rate of ICD and pacemaker prescription rates related to tafamidis in future, a scenario is included to explore the impact of lower prescription rates for tafamidis + BSC and higher rates for BSC. The rates applied can be find in table 28.
#32	Homecare included in background costs for NYHA IV patients	Account for the homecare costs (nurse) that are required for NYHA IV patients as indicated by clinical opinion: Scenario 1: every two days, 1h
#33		Scenario 2: every day, 1h
#34	Indirect medical costs	A model scenario is included in which indirect medical costs were included based on the PAID tool
#35	Time horizon	15 years
#36		20 years
#37	"Old" BSC costs	ZIN observed that there was a difference in the BSC cost between the current report and the previous submitted report
#38	Combination of disutilities	ZIN observed that the disutilities were used separately in scenario analyses and requested to take both in one scenario analysis
#39	Productivity losses	ZIN requested the manufacturer to update the friction period using the most recent data from CBS
#40	Gross participation	In order to evaluate the impact of taking into account both gross participation and the percentage of people that don't work, only the percentage of people that don't work is used in this scenario

Tabel 28: Voorschrijf rate voor hartimplantaat (scenarioanalyse #31 in tabel 26)

Items	Prescribed to % patients receiving tafamidis + BSC	Prescribed to % patients receiving BSC
ICD	2.5%	7.5%
Pacemaker	5%	15.0%

ICD = Implantable cardioverter-defibrillator.

2.10.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van 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.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie en de gevoeligheidsanalyses.

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.[43] De registratiehouder geeft als reden op dat het perspectief, discontering en kostprijzen niet conform Nederlandse richtlijnen zijn. Daarnaast is er een verschil in methodologie (follow-up duur, kwaliteit van leven en extrapolatie methoden) wat ervoor zorgt dat volgens de registratiehouder een onderschat behandeleffect wordt gevonden in de studie van Kazi et al.[43]. In de studie van Kazi et al.[43] gaat het om patiënten met NYHA I-III wat niet overeenkomt met de farmaco-economische analyse populatie in deze beoordeling.

In tabel 29 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

Tabel 29: Pivotal tabel van de studies gebruikt in het model

Study name/ subgroup	Research design (level of evidence)	Patients		Intervention & comparator	Follow-up	Primary outcome measures
		Number	Characteristics			
ATTR-ACT	Modified ITT	441	Adult patients who have a medical history of HF with either hereditary or wild-type ATTR-CM	Tafamidis 20 mg/day or 80 mg/day + BSC versus placebo + BSC	30 months	Hierarchically assessment of all-cause mortality, followed by frequency of cardiovascular-related hospitalisations according to the Finkelstein–Schoenfeld method
LTE-study	Modified ITT	252	Adult patients who have completed the ATTR-ACT trial	Tafamidis 20 mg/day or 80 mg/day + BSC. After July 2018 all patients 61 mg	Ongoing	All-cause mortality

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (tabel 30) voor de huidige patiëntgroep. De ziektelast is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 30: Berekening ziektelast van patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II.

Resterende QALYs met standaard behandeling	2,27
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	9,97
Absoluut QALY verlies (fair innings)	7,70
Proportional shortfall	**0,77**

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met tafamidis + BSC resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van BSC (zie tabel 31).

Tabel 31: Incrementele effecten van behandeling met tafamidis + BSC versus BSC, discontering 1,5%

	Tafamidis + BSC	*Placebo + BSC*	*incrementeel*
Levensjaren (LY)	7,45	2,97	4,47
QALYs	5,85	2,22	3,63

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met tafamidis + BSC resulteert in € 548.732 extra kosten ten opzichte van BSC (verdisconteerd). Zie tabel 32 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 32: Incrementele kosten en totale kosten per categorie

Cost categories	Tafamidis + BSC	Placebo + BSC	Incremental
Drug costs	€528.421	€306	€528.115
Cardiac implants costs	€1.309	€1.309	€0
Hospitalisation costs	€10.417	€9.806	€611
Adverse events costs	€155	€179	€-24
Background management/resource use costs	€10.984	€5.284	€5.701
Indirect costs/caregiver costs	€38.166	€24.224	€13.942
Loss of productivity costs	€3.897	€2.675	€1.222
End of life costs	€4.312	€5.146	€-836
Total costs	€597.661	€48.929	€548.732

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 122.627 per LYG en € 151.050 per QALY ten opzichte van BSC (zie tabel 33).

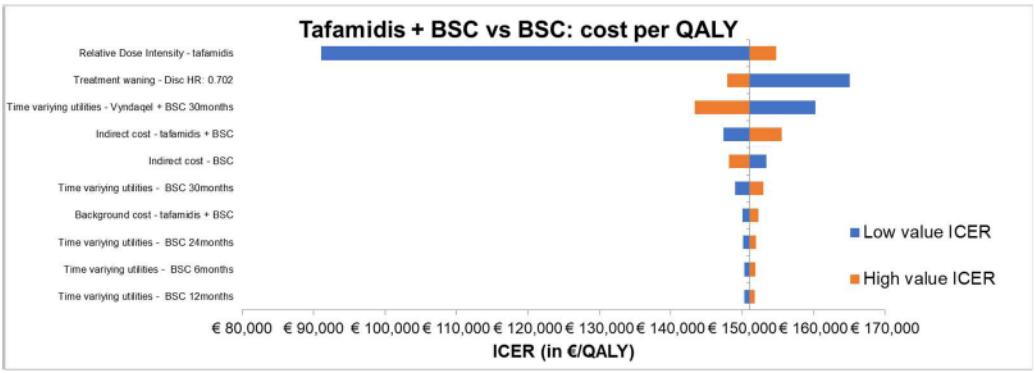
Tabel 33: Incrementele kosteneffectiviteit van tafamidis + BSC versus BSC

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 122.627/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 151.050/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

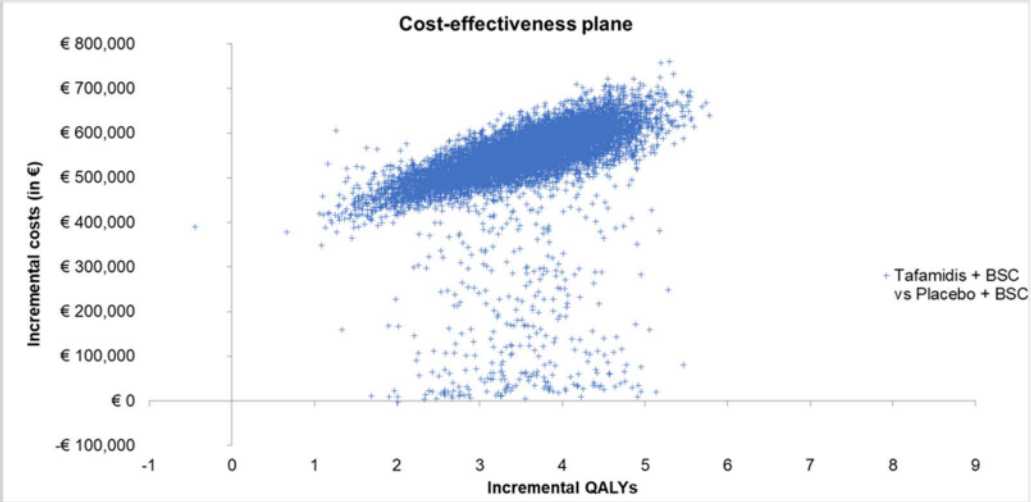
Figuur 8 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het Zorginstituut merkt op dat de relatieve doseringsintensiteit, treatment waning en tijdsafhankelijke utiliteiten voor de tafamidis + BSC arm een relatief grote invloed hebben op de ICER ten opzichte van de andere parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse.



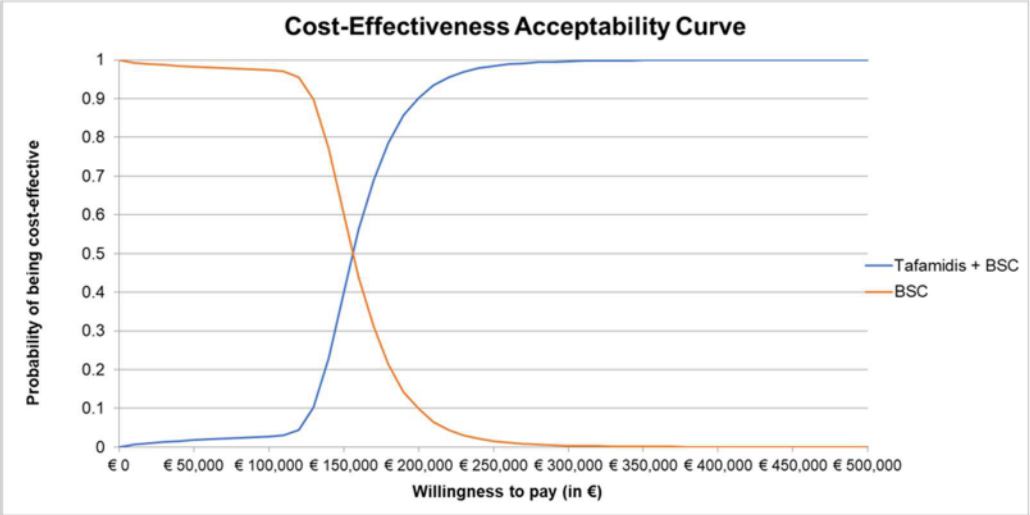
Figuur 8: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 9 en 10 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 2,3%. De registratiehouder rapporteert een probabilistische ICER van €153.847 per QALY.



Figuur 9: Incrementele kosten en effecten van tafamidis + BSC ten opzichte van BSC: PSA met 10.000 simulaties.



Figuur 10: "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 34 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het Zorginstituut merkt op dat de keuze voor een bepaalde parametrische distributie in de extrapolatie van de OS in de beide armen een erg grote invloed heeft op de ICER. In analyse 1 tot en met 8 loopt de ICER namelijk uiteen van €144.598 tot €225.400. Hierbij gaat het twee kanten op, namelijk een lagere en een hogere ICER. Echter, de distributies die een hogere ICER laten zien, resulteren in een aanzienlijk hogere ICER. De overige scenarioanalyses laten een relatief kleine invloed zien op de ICER.

Tabel 34: Resultaten van de scenarioanalyses

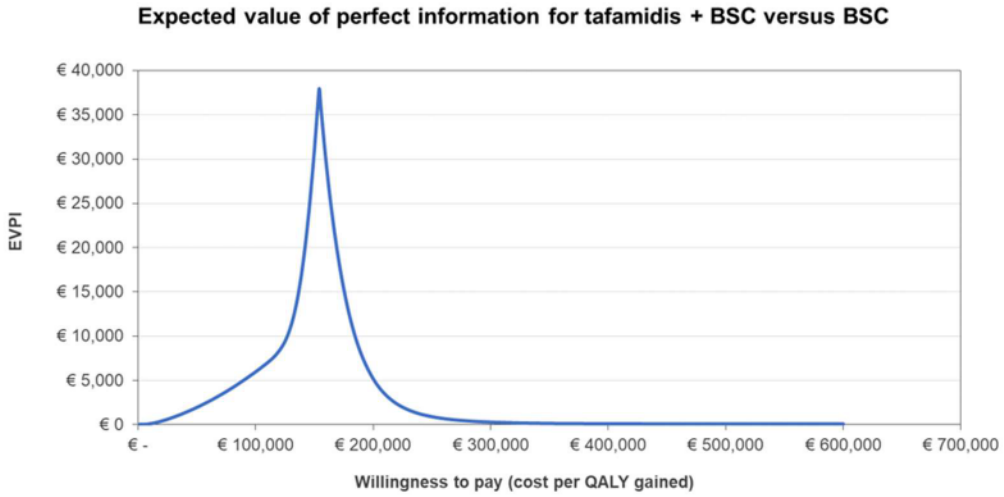
#	Scenario	Incremental costs	Incremental QALYs	Incremental life years	Cost/life years gained	Cost/QALY
	Base case *Tafamidis* 80 mg + *BSC: Weibull* *BSC: Gompertz*	**€ 548.732**	**3,63**	**4,47**	**€ 122.627**	**€ 151.050**
1	OS Tafamidis 80 mg - Gamma; BSC base case - Gompertz	€ 558.052	3,86	4,76	€ 117.135	€ 144.598
2	OS Tafamidis 80 mg - Gamma; BSC - Generalized gamma	€ 556.133	3,75	4,61	€ 120.549	€ 148.194
3	OS Tafamidis 80 mg - Gamma; BSC - Weibull	€ 549.177	3,35	4,04	€ 135.887	€ 164.065
4	OS Tafamidis 80 mg - Gompertz; BSC base case - Gompertz	€ 507.714	2,73	3,32	€ 153.116	€ 186.307
5	OS Tafamidis 80 mg - Gompertz; BSC - Generalized gamma	€ 505.794	2,62	3,17	€ 159.805	€ 193.159
6	OS Tafamidis 80 mg - Gompertz; BSC - Weibull	€ 498.838	2,21	2,59	€ 192.367	€ 225.400
7	OS Tafamidis 80 mg - Weibull; BSC - Generalized gamma	€ 546.812	3,53	4,32	€ 126.460	€ 155.073
8	OS Tafamidis 80 mg - Weibull; BSC - Weibull	€ 539.856	3,12	3,75	€ 143.881	€ 172.990
9	No treatment waning	€ 553.315	3,75	4,62	€ 119.698	€ 147.610
10	Treatment waning HR: 0,634	€ 547.126	3,59	4,42	€ 123.713	€ 152.325
11	Treatment waning HR: 0,524	€ 543.791	3,51	4,31	€ 126.043	€ 155.054
12	Treatment waning HR: 0,556	€ 544.876	3,53	4,35	€ 125.273	€ 154.153
13	Treatment waning at 48months; base case HR 0,702	€ 545.417	3,57	4,39	€ 124.288	€ 152.990
14	All patients stop treatment after 66 months + base case HR 0,702	€ 426.646	3,15	3,86	€ 110.404	€ 135.236
15	All patients stop treatment after 66 months + Treatment waning HR: 0,634	€ 425.238	2,99	3,66	€ 116.181	€ 141.988
16	All patients stop treatment after 66 months + Treatment waning HR: 0,524	€ 422.770	2,72	3,31	€ 127.695	€ 155.354
17	All patients stop treatment after 66 months + Treatment waning HR: 0,556	€ 423.513	2,80	3,41	€ 124.027	€ 151.110
18	Apply SMR: 1,1	€ 548.350	3,62	4,46	€ 123.016	€ 151.509
19	Apply SMR: 1,2	€ 547.906	3,60	4,44	€ 123.464	€ 152.038
20	Apply SMR: 1,5	€ 545.726	3,54	4,36	€ 125.226	€ 154.108
21	Treatment discontinuation: Weibull	€ 546.672	3,63	4,47	€ 122.308	€ 150.652

Tabel 34: Resultaten van de scenarioanalyses

#	Scenario	Incremental costs	Incremental QALYs	Incremental life years	Cost/life years gained	Cost/QALY
	Base case *Tafamidis* 80 mg + *BSC: Weibull* *BSC: Gompertz*	**€ 548.732**	**3,63**	**4,47**	**€ 122.627**	**€ 151.050**
22	Treatment discontinuation: Gompertz	€ 542.548	3,62	4,46	€ 121.664	€ 149.846
23	Treatment discontinuation: Gamma	€ 546.988	3,63	4,47	€ 122.357	€ 150.714
24	Utilities based on baseline NYHA I/II ATTR-ACT trial - by treatment arm	€ 548.732	3,63	4,47	€ 122.627	€ 151.220
25	Utility based on total baseline NYHA I/II ATTR-ACT population, no difference between treatment arms (0.777)	€ 548.732	3,48	4,47	€ 122.627	€ 157.820
26	Include disutilities for hospitalisations	€ 548.732	3,63	4,47	€ 122.627	€ 151.050
27	Include age-related disutility (90+)	€ 548.732	3,59	4,47	€ 122.627	€ 152.946
28	Hospitalisation rate and duration based on weighted average for baseline NYHA I/II at 30 months	€ 552.658	3,63	4,47	€ 123.504	€ 152.131
29	Hospitalisation rate and duration based on total (NYHA I-III) ATTR-ACT trial population	€ 552.179	3,63	4,47	€ 123.397	€ 151.999
30	Treatment independent hospitalisation rate and duration	€ 558.419	3,63	4,47	€ 124.791	€ 153.717
31	Cardiac implants: Low Tafamidis 80 mg/High BSC	€ 547.423	3,63	4,47	€ 122.334	€ 150.690
32	Include homecare costs for NYHA IV patients - scenario 1: every 2 days 1h	€ 547.398	3,63	4,47	€ 122.328	€ 150.683
33	Include homecare costs for NYHA IV patients - scenario 2: every days 1h	€ 546.064	3,63	4,47	€ 122.030	€ 150.316
34	Include indirect medical costs	€ 592.566	3,63	4,47	€ 132.422	€ 163.117
35	Time horizon: 20 years	€ 547.402	3,57	4,40	€ 124.536	€ 153.305
36	Time horizon: 15 years	€ 539.818	3,33	4,09	€ 132.000	€ 162.054
37	"Old" BSC costs	€ 548.836	3,63	4,47	€ 122.650	€ 151.079
38	Combination of disutilities	€ 548.732	3,59	4,47	€ 122.627	€ 152.946
39	Productivity losses	€ 548.723	3,63	4,47	€ 122.625	€ 151.048
40	Gross participation	€ 549.348	3,63	4,47	€ 122.764	€ 151.220

3.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

De kans dat tafamidis + BSC bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 2,3% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor tafamidis + BSC bedraagt de EVPI per patiënt €37.939 (figuur 9). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van tafamidis + BSC. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid, en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER, en dus de huidige prijs van tafamidis in het model.



Figuur 9: Resultaten van de VOI analyse, patiënt EVPI curve

4 Discussie en Conclusies

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 bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Er is grote onzekerheid wat betreft algehele overleving. Afhankelijk van de gebruikte parametrische distributies voor de extrapolatie van beide armen, laten scenarioanalyses zien dat de ICER varieert van €144.598 tot €225.400 per QALY. Het gebruik van de parametrische distributie met de meest gunstige algehele overleving voor tafamidis + BSC, geeft een ICER van €144.598 per QALY. Alle ICERs liggen steeds boven de referentiewaarde van €80.000 per QALY. Deze onzekerheid wordt ook bevestigd in de CE-plane en de CEAC. De kans dat tafamidis + BSC kosteneffectief is ten opzichte van BSC is erg klein. In andere woorden, er is met een bepaalde mate van zekerheid te zeggen dat tafamidis + BSC, op basis van de huidige prijs, niet kosteneffectief zal zijn ten opzichte van BSC.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tafamidis bij de behandeling van patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met NYHA klassen I-II van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is tafamidis + BSC niet kosteneffectief ten opzichte van BSC.

Wanneer wordt uitgegaan van een ICER van €151.050 per QALY dan zou de prijs van tafamidis met ruim 50% moeten dalen om onder de grens van €80.000 per QALY te vallen.

5 Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. Farmaco-economisch rapport voor tafamidis (Vyndaqel®) bij de behandeling van ATTR-CM. 2020.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport tafamidis (Vyndaqel® 61mg) bij de behandeling van ATTR-CM cardiomyopathie. 2020.
3. EMA - European Medicines Agency (2011). EMA approval Vyndaqel. from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel.
4. CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and variation of marketing authorisation - Vyndaqel (draft) 2019.
5. EMA - European Medicines Agency (2020). EPAR - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Vyndaqel. from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_en.pdf.
6. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012; 79: 785-92.
7. Zorginstituut Nederland. Budget impact analyse van tafamidis Vyndaqel® voor de indicatie ATTR-CM 2020.
8. 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.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007-16.
10. Pfizer. ATTR-ACT Clinical Study Report (Data on File) 2018.
11. Zorginstituut Nederland. GVS advies tafamidis (Vyndaqel®). Zorginstituut Nederland, 2020.
12. Pfizer. Clinical Study Report supplementary analysis, Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy – supplementary analyses from studies b3461028 and b3461045 by nyha class and by dose 2020.
13. Elliott P, Drachman B, Gottlieb S, et al. 1169 Interim analysis of data from a long-term, extension trial of tafamidis meglumine in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. European Heart Journal 2019; 40: ehz748. 0011.
14. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail 2020.
15. Dutch clinical expert meetings. Individual expert meetings, consisting of five clinical experts from three Dutch academic hospitals (Groningen, Utrecht, Rotterdam). See meeting minutes for more details around the local expert meetings. 2019 & 2020 & 2021.
16. Baras Shreibati J, Goldhaber-Fiebert JD, Banerjee D, et al. Cost-Effectiveness of Left Ventricular Assist Devices in Ambulatory Patients With Advanced Heart Failure. JACC Heart Fail 2017; 5: 110-9.
17. Gold MR, Padhiar A, Mealing S, et al. Economic Value and Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With Mild Heart Failure: Projections From the REVERSE Long-Term Follow-Up. JACC Heart Fail 2017; 5: 204-12.
18. Griffiths A, Paracha N, Davies A, et al. The cost effectiveness of ivabradine in

the treatment of chronic heart failure from the U.K. National Health Service perspective. Heart 2014; 100: 1031-6.
19. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction [TA388]. Technology appraisal guidance [TA388] 2016.
20. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Ivabradine for treating chronic heart failure [TA267]. Technology appraisal guidance [TA267] 2012.
21. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy for arrhythmias and heart failure [TA314]. Technology appraisal guidance [TA314] 2014.
22. ZIN - Zorginstituut Nederland. Farmaco-Economisch rapport voor sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen. Zorginstituut Nederland, 2016.
23. McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Heart 2018; 104: 1006-13.
24. Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare Zorginstituut Nederland, 2016.
25. CBS StatLine (2019). Levensverwachting; geslacht, leeftijd. from https://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=37360ned&D1=0&D2=1-2&D3=a&D4=l&HDR=G1,T&STB=G2,G3&VW=T.
26. NICE. Tafamidis for treating transthyretin amyloid cardiomyopathy[GID-TA10451]. 2020.
27. Pfizer. Data on file 2021.
28. ZIN - Zorginstituut Nederland. Farmaco-Economisch rapport voor ivabradine (Procoralan®) bij de behandeling van chronisch hartfalen. Zorginstituut Nederland, 2013.
29. NZa - Nederlandse Zorgautoriteit. NZa Tarieventabel dbc-zorgproducten en overige-zorgproducten per 1 januari 2019 2019.
30. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Bijlage 1: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg 2016.
31. 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.
32. 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/.
33. ZIN - Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare Zorginstituut Nederland, 2016.
34. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg 2016.
35. CBS Statline (2020). Arbeidsdeelname; kerncijfers. from https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82309ned/table?ts=1531296619443.
36. 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.
37. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-

Level Data 2011.
38. CBS Statline (2021, 30 October 2020). Bevolking; kerncijfers. Retrieved 03/02/2021, 2021, from https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296NED/table?fromstatweb.
39. Pharmerit International. Model review: Vyndaqel for the treatment of TTR-CM, CEA model. 2019.
40. Delepaul B, Robin G, Delmas C, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? ESC Heart Fail 2017; 4: 99-104.
41. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017; 19: 1606-14.
42. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2012; 33: 1750-7.
43. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation 2020.