



Zorginstituut Nederland

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

Datum

14-11-2023

Onze referentie

2023018239

Gepast gebruik arrangement tafamidis

Doel gepast gebruik arrangement

Dit gepast gebruik arrangement heeft als doel om gepaste inzet van tafamidis te stimuleren en borgen, door het helder formuleren van criteria om te starten en stoppen met de behandeling van tafamidis, en om afspraken te maken over data verzameling en rapportage.

Inleiding

Amyloidose

Amyloidose is de verzamelnaam voor ziekten die worden gekenmerkt door depositie van amyloïdfibrillen (aggregaten van abnormaal gevouwen eiwitten) in organen en weefsels. Verschillende typen amyloidose kunnen gepaard gaan met een amyloïdcardiomyopathie, dit is met name zo bij de AL-amyloidose en ATTR (wild type en erfelijke variant)-amyloidose.^{1,2}

Wild-type ATTR amyloidose (ATTRwt) is naar schatting de meest voorkomende oorzaak van amyloïdcardiomyopathie. Obductiestudies tonen aan dat bij 25% van de mensen ouder dan 80 jaar en bij 17% van de mensen met hartfalen met behouden ejectiefractie, sprake is van ATTR amyloïddepositie in het myocard.^{3,4} In een prospectieve klinische studie bij patiënten ouder dan 60 jaar met HFpEF werd bij 13% van de patiënten d.m.v. ^{99m}Tc-DPD-scintigrafie cardiale tracerstapeling waargenomen wat zeer suggestief is voor ATTRwt amyloidose.⁵ Op basis van demografische gegevens, bovenstaande studies en eigen data (Expertisecentrum Amyloidose Groningen) wordt de prevalentie van ATTRwt geschat op 1:5000 Nederlanders.

Cardiomyopathie op basis van ATTRwt amyloidose komt vooral tot uiting bij mannen boven de 60 jaar oud (gemiddelde leeftijd bij diagnose 76 jaar). De mediane overleving is 47 maanden en vrijwel alle patiënten overlijden ten gevolge van hartfalen of plotse hartdood.⁶ Naast de cardiomyopathie zijn andere veel voorkomende manifestaties carpaletunnelsyndroom, wervelkanaalstenose en peesrupturen.⁷

Opsporing

Alhoewel de prevalentie wordt geschat op 1 op de 5000 Nederlanders, is het huidige aantal bekende patiënten met ATTRwt amyloidose lager. Vermoedelijk wordt een aanzienlijk deel van de patiënten vanwege patiëntgerelateerde factoren (eindstadium hartfalen, ernstige comorbiditeit inclusief M. Alzheimer, verblijf in verpleeghuis) niet verwezen. Bij het deel van de patiënten die wel verwezen wordt, is nog sprake van onderdiagnostiek is.¹¹ Verbetering van awareness, toepassing van zorgpaden¹² en laagdrempelig inzetten van aanvullend onderzoek (MRI-scan en botscan) zal helpen bij het (vroegtijdig) opsporen van patiënten met ATTRwt amyloïdcardiomyopathie.¹² Naar verwachting zal het aantal patiënten dat met ATTRwt amyloidose gediagnosticeerd wordt in de komende jaren toenemen.

Diagnostiek amyloïdcardiomyopathie

Verschillende typen amyloidose kunnen gepaard gaan met een amyloïdcardiomyopathie en de behandeling is per type amyloidose verschillend. Het is daarom van belang om het amyloïd onmiskenbaar te typeren. De botscan met ^{99m}Tc-DPD, -HMDP of -PYP laat in het geval van een ATTR amyloïdcardiomyopathie vrijwel altijd cardiale tracerstapeling zien, de sensitiviteit is >99%.¹³ Men dient er bedacht op te zijn dat bij erfelijke ATTR amyloidose op basis van de *TTR* Phe84Leu en Ser97Tyr-mutatie de botscan vals negatief kan zijn.¹⁴

De specificiteit van de botscan is lager (86%) omdat bij een AL-, AapoA1-, en AapoA2-amyloïdcardiomyopathie ook cardiale tracerstapeling kan optreden. Door middel van genetisch onderzoek kunnen erfelijke typen worden uitgesloten.

AL amyloidose is onwaarschijnlijk als er geen aanwijzingen zijn voor een plasmaceldyscrasie (d.w.z. in het serum is geen M-proteïne aantoonbaar, de vrije lichte ketens (kappa en lambda) zijn normaal en in de urine is geen Bence Jones-eiwit aantoonbaar). In het geval dat er geen of geringe tracerstapeling (graad 0-1) zichtbaar is met de botscan, dan wel een verhoging van één van de beide lichte ketens in het bloed, is histologisch onderzoek (inclusief evt. endomyocardiobiopsie) onontbeerlijk om het amyloïd aan te tonen en te typeren door een ervaren cardiovasculair patholoog.

Diagnose ATTR amyloïdcardiomyopathie

Van ATTR amyloïdcardiomyopathie is sprake in geval van de volgende combinatie:

- 1 een positief botscintigram (graad 2-3 cardiale tracerstapeling) of histologisch bewezen amyloïd met een Congoroodkleuring, gevolgd door immunohistochemische typering als transthyretine amyloïd.
- 2 er zijn geen aanwijzingen voor AL amyloidose

Cardiogenetisch onderzoek differentieert vervolgens tussen een erfelijke ATTR (ATTRv) of een wild-type ATTR (ATTRwt) amyloïdcardiomyopathie.

Behandeling met tafamidis

Ziekteprogressie kan geremd worden met middelen die het precursoreiwit transthyretine (TTR) stabiliseren. In 2018 zijn de resultaten van de ATTR-ACT-studie met tafamidis gepubliceerd. Uit deze studie is gebleken dat behandeling met tafamidis de overleving van patiënten verbetert, het aantal cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuis opnames vermindert en de achteruitgang in functioneren en kwaliteit van leven vertraagt.⁸ Het effect van tafamidis in de gehele studiestudiepopulatie (NYHA-stadium I, II en III) op de overleving werd na 18 maanden follow-up zichtbaar waar de vertraging in de achteruitgang in functioneren en kwaliteit van leven al na 6 maanden significant was.

Uit subgroep analyse en recent verschenen lange-termijn data, bleek het effect van tafamidis het grootst in de patiënten die bij aanvang van de studie NYHA stadium I en II hartfalen hadden^{9,10} (New York Heart Association classificatie voor hartfalen). In patiënten met NYHA-stadium III was er geen significant voordeel op de overleving, waardoor tafamidis alleen is geïndiceerd voor NYHA I en II patiënten. Het is belangrijk om bij de start van de behandeling met tafamidis met patiënt te bespreken dat er ook criteria zijn waarbij de behandeling wordt gestopt (zie stopcriteria).

Expertisenetwerk Amyloïdose

In Nederland is in 2019 de Werkgroep Cardiale Amyloïdose opgericht, om diagnostiek en behandeling te uniformiseren en om gezamenlijk wetenschappelijk onderzoek te stroomlijnen. Dit heeft geleid tot de vorming van het Expertisenetwerk Amyloïdose, bestaande uit het Expertise Centrum Amyloïdose Groningen (UMCG), het Expertise Centrum AL en ATTR Amyloïdose Utrecht (UMCU), het Erasmus MC (EMC) en het Maastricht UMC (MUMC), in nauwe samenwerking met de Nederlandse patiëntenvereniging (Stichting Amyloïdose Nederland).

Het belangrijkste doel van het Expertisenetwerk is het waarborgen van een goede kwaliteit van zorg voor de patiënt met cardiale amyloïdose, bestaande uit:

- het correct stellen van de diagnose
- indicatiestelling, initiatie als ook staken van amyloïd-specifieke therapie
- wetenschappelijk onderzoek inclusief lopende/nieuwe trials en een landelijk register van patiënten met de diagnose amyloïdose.

Cardiale amyloïdose register

Binnen het Expertisenetwerk Amyloïdose worden voorbereidingen getroffen om de lokale (centrum-specifieke) patiëntendatabase samen te voegen tot een nationaal register i.s.m. de Dutch CardioVasculair Alliance / Nederlandse Hart Registratie / Durrer Center. Met dit nationale register wordt beoogd de prevalentie, het ziektebeloop en effect van behandeling van de verschillende typen amyloïdose in kaart te brengen.

Gepast gebruik afspraken

Om gepaste inzet van tafamidis te stimuleren en borgen, beschrijven we in dit hoofdstuk welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling met tafamidis, welke randvoorwaarden gelden voor evaluatie van de behandeling, welke stopcriteria gelden en welke rol expertisecentra innemen.

Startcriteria behandeling met tafamidis 61mg

Patiënten die voldoen aan de volgende vijf startcriteria, komen in aanmerking voor behandeling met tafamidis:

- 1 Diagnose ATTR amyloïdcardiomyopathie; wat inhoudt:
 - a een positief botscintigram (graad 2-3 cardiale tracerstapeling) of histologisch bewezen amyloïd met een Congoroodkleuring, gevolgd door immunohistochemische typering als transthyretine amyloïd in het endomyocardiobiot.
 - b er zijn geen aanwijzingen voor AL amyloidose
- 2 Middels cardiogenetisch onderzoek is gedifferentieerd tussen een erfelijke ATTR (ATTRv) of een wild-type ATTR (ATTRwt) amyloïdcardiomyopathie.
 - a In geval van ATTRwt is ATTRv amyloïdose uitgesloten d.m.v. genetisch onderzoek. Er zijn geen aanwijzingen voor ApoAI-, ApoAII- of ApoAIV-amyloïdose of deze zijn uitgesloten middels genetisch onderzoek.
 - b In geval van ATTRv amyloïdcardiomyopathie is er een aangetoonde *TTR*-mutatie zonder aanwijzingen voor polyneuropathie; of er is wel sprake van polyneuropathie maar patiënt komt op basis van polyneuropathie stadium II of III niet in aanmerking voor tafamidis 20mg (Vyndaqel).
- 3 Er is sprake van NYHA klasse I of II hartfalen.
- 4 Er is géén sprake van een beperkte levensverwachting naar oordeel van het MDO.
- 5 Een positief besluit van het MDO van één van de expertisecentra.

Nadat de diagnose ATTR amyloidcardiomyopathie is gesteld, worden patiënten besproken in het MDO van één van de centra uit het Amyloïdose Expertisenetwerk. Het MDO besluit over de start van de behandeling met tafamidis aan de hand van de hierboven uitgewerkte startcriteria. In geval van complexe casuïstiek kan de casus *ad hoc* besproken worden in het expertisenetwerk. De behandeling wordt opgestart vanuit één van de centra uit het expertisenetwerk.

Evaluatie behandeling

De behandeling dient jaarlijks geëvalueerd te worden in één van de expertisecentra. Tussentijdse controles kunnen worden afgestemd met de cardioloog, vaak ondersteund door een hartfalenverpleegkundige, van het verwijzend centrum (*shared-care model*). Wat betreft follow-up is afgesproken dat er in het expertisecentrum tenminste jaarlijks een ECG, echocardiogram lab wordt verricht en 2-jaarlijks aanvullende cardiale beeldvorming (i.e. botscintigrafie of MRI-hart) in lijn met de huidige inzichten.² Holter onderzoek en reguliere hartfalenzorg en controles gedurende het jaar vinden plaats in het verwijzend centrum. In geval van complexe casuïstiek kan dit *ad hoc* worden besproken in het expertisenetwerk.

Bij deze jaarlijkse evaluatie zal ook getoetst worden of de behandeling gestopt kan worden, aan de hand van de stopcriteria.

Stopcriteria behandeling tafamidis 61mg

Bij de start van de behandeling met tafamidis wordt met de patiënt besproken wat redenen zijn om te stoppen met de behandeling. Dat zijn de volgende criteria:

- 1 Progressie naar onbehandelbare ernstig symptomatisch hartfalen (NYHA-stadium III+ of IV) ondanks optimalisatie van de hartfalenbehandeling. ATTR-amyloïdose is een

progressieve ziekte. Tafamidis zal progressie van de ziekte niet stoppen maar vertragen. Het stopcriterium is dan ook progressie naar ernstig symptomatisch hartfalen ondanks optimalisatie van de hartfalenbehandeling.

- 2 Een beperkte levensverwachting. Aangezien ATTR-amyloïdose met name voorkomt op hogere leeftijd kunnen ook co-morbiditeiten optreden, die de kwaliteit van leven en de prognose van patiënten ongunstig beïnvloeden. Derhalve zal tenminste ieder jaar een afweging moeten worden gemaakt, of behandeling met tafamidis nog aansluit bij de levensverwachting van patiënt.
- 3 Ernstige bijwerkingen van tafamidis. Tot op heden zijn er geen noemenswaardige bijwerkingen te noemen die aanleiding kunnen geven tot het staken van tafamidis.

Organisatie van zorg en rol expertisecentra

Om een goede kwaliteit van zorg te waarborgen, is het belangrijk dat expertisecentra betrokken zijn bij de start van de behandeling en de jaarlijkse evaluatie van de behandeling.

Expertisecentra voldoen aan de volgende kwaliteitscriteria:

- 1 In het centrum is de volgende expertise aanwezig:
 - cardioloog met expertise hartfalen en cardiomyopathie, inclusief amyloïdose
 - radioloog en/of nucleair geneeskundige met expertise cardiale amyloïdose
 - een internist-(hematoloog) en neuroloog gespecialiseerd in amyloïdose/PNP
 - een klinisch geneticus gespecialiseerd in cardiomyopathie
 - een patholoog met expertise op het gebied van amyloïdose
- 2 In het centrum is een lokaal multidisciplinair overleg (MDO) aanwezig met de betrokken experts voor het correct stellen van de juiste diagnose inclusief andere uitingen (zoals polyneuropathie).
- 3 Het centrum neemt deel aan het landelijk overleg Expertisenetwerk en het cardiale amyloïdose register.

Nadat de diagnose is gesteld wordt de patiënt geïnformeerd over de ziekte, prognose, geregistreerde behandeling en eventuele deelname aan lopend onderzoek. De start van een amyloïd-specifieke behandeling vindt plaats in één van de centra uit het Amyloïdose Expertisenetwerk (www.amyloidose-expertise.net). De expertisecentra zijn tevens verantwoordelijk voor het registreren van de patiënten in het nationaal amyloïdose register.

Data verzameling, monitoring en rapportage

Opname in cardiale amyloïdose register

Beoordeling van effectiviteit van de behandeling is een wezenlijk onderdeel waarom patiënten worden beoordeeld in een centrum uit het Amyloïdose Expertisenetwerk. In de toekomst zullen patiënten worden geregistreerd in het cardiale amyloïdose register (in ontwikkeling) om inzicht te geven in het aantal behandelde patiënten, het aantal patiënten dat de behandeling heeft gestaakt, de behandelduur en NYHA-klasse.

Monitoring

In declaratiedata is mogelijk te monitoren of de behandeling volgens afspraak wordt geïnitieerd in een expertisecentrum, en of de behandeling jaarlijks geëvalueerd wordt in een expertisecentrum.

Rapportage Zorginstituut

In het landelijk halfjaarlijks overleg van het Expertisenetwerk zullen de belangrijkste bevindingen rondom de indicatiestelling, de effectiviteit en veiligheid en de stopcriteria worden besproken.

Eens per jaar stuurt het Expertisenetwerk een rapportage naar het Zorginstituut met de belangrijkste bevindingen en worden deze bevindingen besproken met het Zorginstituut. Daarbij zal ten minste ingegaan worden op de volgende onderwerpen:

- 1 Hoeveel patiënten zijn (jaarlijks) gestart met behandeling met tafamidis?
- 2 Hoeveel patiënten zijn (jaarlijks) gestopt met behandeling met tafamidis?
- 3 Hoeveel patiënten worden momenteel behandeld met tafamidis per expertisecentrum / ziekenhuis?
- 4 Wat zijn de belangrijkste bevindingen rondom de inzet van tafamidis?
 - a Zijn er opvallende bevindingen rondom de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met tafamidis?
 - b Hoe werken de start- en stopcriteria in de praktijk? Is hier onduidelijkheid in of zijn er redenen om deze aan te scherpen o.b.v. voortschrijdend inzicht?
 - c Komt het voor dat de behandeling gestaakt wordt? Wat zijn de belangrijkste redenen voor?

Rapportage naar het Zorginstituut vindt plaats in maart, zodat het Zorginstituut de inzichten uit de rapportage kan gebruiken bij het opstellen van de Monitor passende zorg geneesmiddelen, welk in december wordt gepubliceerd.

Referenties

1. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84. doi:10.1136/hrt.2009.190405
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. Published online April 7, 2021:1-15. doi:10.1093/eurheartj/ehab072
3. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau : A population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008;40(3):232-239. doi:10.1080/07853890701842988
4. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart failure*. 2014;2(2):113-122. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.004
5. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2585-2594. doi:10.1093/eurheartj/ehv338

6. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169
7. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. Published online July 29, 2019:1-10. doi:10.1007/s12471-019-1299-1
8. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689
9. 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. *European Journal of Heart Failure*. Published online 2020:1-9. doi:10.1002/ejhf.2027
10. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Heart failure*. 2021;9(2):115-123. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.011
11. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438
12. Brons M, Muller SA, Rutten FH, et al. Evaluation of the cardiac amyloidosis clinical pathway implementation: a real-world experience. Savarese G, ed. *European Heart Journal Open*. 2022;2(2). doi:10.1093/ehjopen/oeac011
13. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
14. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(6):1314-1321. doi:10.1016/j.jcmg.2019.10.015