



WAR CG notulen tafamidis (Vyndaqel®)

tafamidis (Vyndaqel®), eerste bespreking

25 mei 2020

FT-rapport

De beoordelaar vat de voorlegger samen. Het betreft de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM). Het geneesmiddel werd in 2012 door de WAR beoordeeld voor een andere indicatie, namelijk polyneuropathie door thyretineamyloïdose. Een belangrijk verschil tussen beide toepassingen is de dosering: bij polyneuropathie betrof dit 20 mg tafamidis meglumine per dag, bij cardiomyopathie 61 mg tafamidis vrije zuur. De bio-equivalentie van deze doseringen is aangetoond in een studie bij gezonde vrijwilligers.

In de klinische studie wordt 20mg of 80mg tafamidis meglumine gebruikt en de resultaten worden gepoold. Capsules met 61 mg vrije zuur zijn niet onderzocht. Dit gebeurt in de extensie van de ATTR-ACT-studie, maar de resultaten daarvan zijn nog niet beschikbaar. Het concept-FT-rapport baseert zich daarom op de data van de subgroep met de goedgekeurde dosering van 80 mg. Daarnaast werden subgroepen zoals NYHA-klasse en TTR genotypen eruit gelicht. Voor de subgroep-analyse zijn de data beperkt en de effecten onzeker. Dit leidt voornamelijk tot de beoordeling minderwaarde door gebrek aan bewijs.

Bevindingen van de referenten

De referenten vinden het een goed dossier, helder opgebouwd. Beide referenten kunnen zich vinden in het eindoordeel 'minderwaarde'.

- De prevalentie onder patiënten met een diastolisch hartfalen is met 5-13% redelijk hoog (pagina 11/50), dus wellicht is een RCT met de juiste opzet wél mogelijk.
- Ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak zou ook een cruciale uitkomstmaat kunnen zijn (pagina 14/50). Op diezelfde pagina mist de klinische relevantiegrens voor de EQ-5D en de looptesten.
- Op pagina 17/50 zou de toelichting van de beoordelaar toegevoegd kunnen worden waarom het redelijk is om te veronderstellen dat 61 mg vrije zuur bio-equivalent is aan 80 mg meglumine. De bio-equivalentie van meglumine en vrije zuur is immers onderzocht en aangetoond.
- De subgroepanalyses (pagina 19/50) zijn gestratificeerd maar niet hiervoor gepowerd. Dit zou vermeld moeten worden, want ze hebben hierdoor minder zeggingskracht.
- De klinische vraagstelling bij de gradetabel zou moeten zijn of 61 mg tafamidis vrije zuur effectief en veilig is bij deze indicatie, niet of gepoold tafamidis meglumine dat is. Er zou voor kunnen worden gekozen om in de gradetabel te beperken tot data van de 80 mg-dosering.
- Bij mortaliteit ongeacht oorzaak (pagina 18/50 e.v.) is sprake van onnauwkeurigheid omdat de 95%-betrouwbaarheidsinterval de grens van de klinische relevantie overschrijdt. Bij de looptest en het staken van de behandeling is geen klinische relevantiegrens gegeven, dus

- zou 'niet van toepassing' moeten staan.
- Bij een eenarmige openlabelstudie zou bij het meten van cruciale uitkomstmaten moeten worden gedifferentieerd naar NYHA-klasse en de oorzaak van ziekenhuisopname.
- Voor voorwaardelijke toelating is de evidence voor de effectiviteit wel erg mager. Bovendien is er twijfel over het indicatiegebied, want bij patiënten met NYHA klasse 3 doet dit middel slechter.
- Op basis van de gepoolde data lijkt het middel een meerwaarde te hebben, maar uit de subgroepenanalyse komt een heel ander beeld. 80 mg bij patiënten met NYHA-klasse 3 hebben meer ziekenhuisopnames. Daarnaast worden er in de subgroepenanalyse geen verschillen geconstateerd in mortaliteit in de erfelijke en de wild-type-vorm. De meerwaarde die blijkt uit de overall-data wordt dus niet aangetoond in de subgroepenanalyse. Subgroepenanalyses met onvoldoende power maken het lastig om hier harde conclusies uit te trekken. De eindbeoordeling hangt van in hoeverre er zeggingskracht wordt gehecht aan de subgroepenanalyse. Maar er zijn gereede twijfels over de consistentie van de gemeten effecten.
-

Zorginstituut Nederland
 Bedrijfsdiensten
 Automatisering
 Onze referentie
 2020053244

Discussie

Er ontstaat discussie over het al dan niet voorwaardelijk toelaten van het middel voor NYHA-klasse 1-2. De vraag is in welk stadium het ziekteverloop van de patiënt zich bevindt wanneer de diagnose wordt gesteld. Is dit aan het begin van de ziekte, NYHA 1-2, dan kan het middel de progressie wel degelijk remmen. Het ziektebeeld wordt steeds beter en vroeger herkend, onder meer via technetiumscans als diagnostische test bij transthyretine amyloïdose. In de studie had 30% NYHA klasse 3, de rest had klasse 1-2. Het verschil in effecten tussen klasse 1-2 en 3 is zo groot, dat voorwaardelijke toelating alleen in aanmerking zou komen voor klasse 1-2 hartfalen. De resultaten bij NYHA 3 zijn beduidend minder gunstig en dat er bij de wild-type en erfelijke vorm geen verschil te zien is tussen placebo en werkzame stof. Zorginstituut kan de registratiehouder vragen om aanvullende argumenten die pleiten voor voorwaardelijke toelating voor NYHA 1-2. Een belangrijke vraag is hoe het kan dat de meerwaarde overall wordt aangetoond, maar niet in de subgroepen.

Er wordt naar voren gebracht dat de WAR wel erg veel circumstantial evidence accepteert. De registratiehouder zou terug naar de tekentafel moeten worden gestuurd om alle onduidelijkheden en open eindjes weg te werken. Het ontbreken van een dosisrelatie tussen 20 mg en 80 mg is een zwakte, want er zitten nauwelijks verschillen in de data en de bijwerkingen. De biologische rationale voor de hogere dosering is dun. Een driearmige studie met een goed gedefinieerde populatie plus een placebogroep zou een helder antwoord kunnen geven op de vraag of de hogere dosering 1x 61 mg bij de groep NYHA 1-2 meerwaarde heeft ten opzichte van 1x 20 mg.

De voorzitter concludeert dat er sprake is van minderwaarde. De WAR overweegt voorwaardelijke toelating voor NYHA-klasse 1 en 2, maar wil eerst duidelijk van de registratiehouder en het werkveld horen hoe die

meerwaarde onderbouwd zal worden.

Het Zorginstituut wijst erop dat 'voorwaardelijke' toelating niet past in het beoordelingskader. Als de aanvraag niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, heeft het geen meerwaarde en wordt het afgewezen. Het is dan aan de registratiehouder om aan te geven of hij voor voorwaardelijke toelating in aanmerking wil komen. Daar gaat de WAR niet over. Daarnaast is het de vraag of voorwaardelijke toelating in dit geval mogelijk is, want er zijn meerdere middelen die nu onderzocht worden voor deze indicatie.

Er ontstaat discussie over het al dan niet afwaarderen van de gradetabel bij de subgroepen. De conclusie luidt dat een verdere afwaardering niet nodig is.

Conclusie

De aanvraag voldoet niet aan de stand van de wetenschap, omdat de vraagstelling onvoldoende helder en duidelijk is beantwoord. De argumentatie mag scherper en de gradetabel behoeft aanpassing. Het argument van bio-equivalentie vervalt en wordt vervangen door onnauwkeurigheid in de range en de inconsistentie tussen de verschillende subgroepen. Netto blijft er sprake van minderwaarde.

FE-rapport en BIA

De beoordelaar licht het rapport kort toe. Het FE-rapport is van onvoldoende kwaliteit, hier zijn meerdere redenen voor. Zo zijn meerdere parameters niet meegenomen in de gevoeligheidsanalyses, is het Excel model niet transparant waardoor controleren niet mogelijk is en is er onzekerheid over de gekozen modelstructuur. De budgetimpact wordt geschat op € 299.395.513. Hier zit onzekerheid in, omdat onduidelijk is hoeveel patiënten er uiteindelijk worden gediagnosticeerd.

Bevindingen van de referenten

De referenten delen de conclusie dat het FE-rapport niet van voldoende kwaliteit is.

- Er zijn zorgen over hoe data in de BIA en het FE-rapport niet met elkaar stroken en soms strijdig zijn aan het FT-rapport. Dit betreft voornamelijk de overlevingsdata. De aanname in de BIA dat de incidentie gelijk is aan de sterfte is bijvoorbeeld onverenigbaar met een mediane overleving van drieënhalf jaar. De registratiehouder concludeert ook dat de gemiddelde behandelduur langer is dan drie jaar. De budgetimpact zou dus wel eens hoger kunnen uitvallen. Mocht er gescreend gaan worden op deze aandoening, dan zal het aantal patiënten sneller dan verwacht toenemen. Echter zou de budgetimpact ook lager kunnen uitvallen aangezien er geen rekening gehouden wordt met patiënten die vroegtijdig stoppen met de behandeling. De beoordelaar geeft aan dit in de BIA te gaan controleren.
- Er zit veel onzekerheid in de inputgegevens van het FE-rapport, want alles wordt opgehangen aan één trial. Het model lijkt extra ongunstig uit te pakken voor best supportive care. De aannames die ten grondslag liggen aan de PSA zijn erg gunstig en weerspiegelen niet

- wat er in de data te zien is.
- De studie is niet gepowered voor subgroepen. Toch wordt in het FE-rapport op pagina 17/51 geconcludeerd dat de data voldoende lijken te zijn, terwijl de exploratieve -subgroepanalyses bij het FT-rapport werden bediscussieerd.
- De switches tussen de NYHA-klassen vinden wel plaats bij de behandeling, maar niet bij de best supportive care. De overgangskansen zijn gebaseerd op heel kleine subgroepen en maken de basis voor het rekenmodel erg smal.
- Er zijn hartfalenmodellen waar onderscheid wordt gemaakt in de overgangskansen tussen de NYHA klasse per arm en vervolgens de sterfte, kwaliteit van leven en kosten per klasse worden bepaald. En er zijn hartfalenmodellen waar gesplitst is op: in stabiel, in opname en dood, waar vervolgens met survival curves gewerkt wordt. Het huidige model lijkt een combinatie van deze twee. De keuze die gemaakt is in de modellen heeft een systematische bevoordeling van de actieve arm.
- Het Excelmodel is niet te doorgronden. Het model bevat negen verborgen worksheets met meer dan duizend verborgen regels en honderd kolommen. Daardoor zijn veel zaken niet terug te vinden.
- De NYHA 1-2 en NYHA 3-klasse zouden apart berekend moeten worden, omdat de kosteneffectiviteit voor beide klassen heel verschillend is.

Discussie

De prijs is erg hoog. Betreft het nog wel een weesgeneesmiddel als er in Nederland al tienduizend patiënten zijn?

Uit het FT-rapport blijkt dat het middel alleen remmend kan werken. In het FE-rapport kan dus worden gesteld dat er geen verbetering van NYHA-klasse kan optreden.

De claim van de registratiehouder dat vanwege de zeldzaamheid van de aandoening geen vergelijking kan worden gemaakt met andere hartfalenmodellen, klopt niet. Er kunnen best andere hartfalenmodellen tegenaan worden gehouden, want de structuur van dit model is niet heel anders.

Er wordt opgemerkt dat het opdelen van het model in transitiekansen voor NYHA-klassen 1, 2, 3 en 4 een normale structuur is voor middelen die ten doel hebben de patiënt progressievrij te houden. Een gebrek aan power is vaak zichtbaar in studies naar hartfalen. De onzekerheid over de transitiekansen is overigens terug te vinden in de PSA. Bovendien komen de transitiekansen tussen de NYHA-klassen voor de BSC-arm overeen met een eerder gepubliceerde studie en een PhD-studie.

Tabel 4 toont de maandelijkse transitiekansen na 48 maanden, terwijl in het model al vanaf 30 maanden lijkt te worden gerekend. Als dat zo is, moet het worden vermeld.

De opmerking over de Gompertz-curve is terecht. Aan de registratiehouder kan worden gevraagd of er ook meer complexe curves

zijn geprobeerd en om deze in het dossier op te nemen.

De beoordelaar legt een extra vraag voor. In het FE-rapport is de effectiviteit bepaald op basis van de 80 mg en 20 mg en in het FT-rapport vooral op 80 mg. Vindt de WAR dat de effectiviteit alleen gebaseerd moet worden op patiënten die de 80 mg hebben gekregen?

De WAR vindt dat niet zo nodig, want een lagere dosis geeft waarschijnlijk een lager effect. Het is niet zo dat de registratiehouder naar zich toerekent door die patiënten mee te nemen in de effectberekening. Bij het FT-rapport is al geconcludeerd dat er geen enorm verschil zit tussen de 20 mg en 80 mg.

In figuur 8 is de wolk voor de experimentele behandeling veel groter dan die voor best supportive care. Wat ook vreemd is, is dat de stoppers zijn gemodelleerd. Het lijkt alsof de effectiviteit zo is gemodelleerd dat het absoluut niet slechter kan worden. Over de NYHA-structuur is een algemene sterfte gelegd, die losstaat van de NYHA-structuur. Dat betekent dat de sterfte achteraf over de verschillende categorieën is verdeeld. Dat is een ongewone structuur en introduceert een onzekerheid die de WAR niet zou moeten accepteren. In elk geval is nadere validatie gewenst.

Conclusie

De WAR onderschrijft de conclusies van het FE-rapport.

tafamidis (Vyndaqel®), tweede bespreking

21 september 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020053244

FT-rapport

Bij de eerste bespreking van tafamidis vrije zuur was de conclusie dat het middel vanwege onvoldoende gegevens een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan de ondersteunende zorg. De fabrikant, beroepsgroep en de patiëntenvereniging hebben hierop een reactie gestuurd.

Bevindingen van de referenten

- De referenten zijn van mening dat de uitgebreide reactie van de fabrikant op sommige punten hout snijdt, ook de gevraagde informatie is aangeleverd. Subgroepdata zijn nu beschikbaar, de referent kan zich vinden in de meerwaarde voor de NYHA-klassen I en II en neigt naar een meerwaarde voor patiënten met NYHA-klasse III, het effect is aanwezig maar niet statistisch significant. Het is lastig patiënten te classificeren.
- De referent kan zich vinden in uitgaan van de totale sterfte en stelt dat de sterftereductie moet worden meegenomen, het is een relevante uitkomstmaat.
- Aangetoond is dat de sterfte daalt en de kwaliteit van leven toeneemt.
- In de brief aan de fabrikant kan worden gesteld dat bij deze beoordeling is gebleken dat het toepassen van Grade bij weesgeneesmiddelen relevant is.
- In de samenvatting staat een fout bij de sterftekans, deze is 29,5% in plaats van 26,5%.
- De referenten zijn het eens met het niet meenemen van de ongepubliceerde data uit de LTE-studie.
- Er is voldoende informatie en evidence voor een conclusie van meerwaarde.

Discussie

De opvatting van de referenten over de NYHA-klassen wordt gedeeld. Klasse I heeft geen klachten en patiënt is daarom niet in zicht. Gepleit wordt voor restrictie tot klasse II. De indruk is dat het spectrum van klasse III breed is. Een overweging is om de patiënt eerst gedurende een bepaalde periode optimaal te behandelen en daarna de NYHA klasse te bepalen. Het verzoek aan de beroepsgroep is hiernaar te kijken.

Conclusie: De beoordelaar krijgt het verzoek in het eindadvies iets terug te laten komen over de terughoudendheid van de beroepsgroep met het oog op klasse II na optimale behandeling, klasse III en IV zijn geen optie.

De beoordelaar neemt per e-mail contact op met WAR-leden over de tekst in het Farmacotherapeutisch kompas. Het advies zal worden aangepast.