Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20 797 82 27

Datum
11 november 2026

Onze referentie
2026022913

Weesgeneesmiddelenarrangement voor geneesmiddelen bij erfelijke transthyretine amyloïdose (ATTRv) met polyneuropathie

De beroepsgroep, patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en Zorginstituut Nederland hebben samen een weesgeneesmiddelenarrangement opgesteld met afspraken over gepast gebruik.

Betrokken partijen
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) - Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI)
Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
Stichting Amyloïdose Nederland (SAN)
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
Zorginstituut Nederland

Verantwoordelijkheden partijen
De beroepsgroep is samen met patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars verantwoordelijk voor het maken en uitvoeren van de afspraken. Zorginstituut Nederland bevordert de totstandkoming en de uitvoering van de gepast gebruik afspraken.

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelen

Datum
11 november 2026

Onze referentie
2026022913

Inleiding

De directe aanleiding voor dit weesmiddelenarrangement is het recentelijke advies van Zorginstituut Nederland (verder het Zorginstituut) om eplontersen voor deze indicatie toe te laten in het GVS.[1] Het arrangement is een update van de eerder door de beroepsgroep vervaardigde Richtlijn diagnostiek en behandeling van erfelijke ATTRv[2] amyloïdose.[3] Eerder werden al de innovatieve geneesmiddelen tafamidis, patisiran en vutrisiran toegelaten.[4,5,6]

In dit document worden alle nu beschikbare geneesmiddelen(groepen) voor de behandeling van erfelijke ATTRv amyloïdose met polyneuropathie (PNP)[7] besproken, inclusief acoramidis.

Transthyretine-stabilisatoren
- tafamidis
- acoramidis
- diflunisal (ook NSAID)
- tolcapon (ook afbraakremmer levodopa)

Innovatieve gene-silencing geneesmiddelen
- patisiran (RNA-interferentiemiddel (RNAi))
- vutrisiran (RNA-interferentietherapie (siRNA))
- eplontersen (RNA-gericht antisense-oligonucleotide)

Erfelijke ATTRv amyloïdose
Meer dan 140 varianten in het transthyretine (TTR)-gen kunnen autosomaal dominant erfelijke ATTRv amyloïdose veroorzaken.[8] De meest voorkomende variant in Nederland is Val30Met (p.Val50Met). Ongeveer de helft van de dragers in Nederland heeft deze variant, van de overige dragers heeft de meerderheid de TTR-genvariant Val122Ile (p.Val142Ile).

[1] https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/08/20/gvs-advies-eplontersen-wainzua-voor-erfelijke-vorm-van-amyloidose.
[2] ATTRv betekent variant transthyretine-amyloïdose (waarbij de 'v' staat voor variant, een genetische mutatie).
[3] https://www.amyloid.nl/wp-content/uploads/2021/05/Richtlijn-ATTRv-amyloidose-versie-4-19042020.pdf.
[4] https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2012/02/27/tafamidis-vyndaqel-bij-familiaire-transthyretine-amyloidose-attr-stadium-1-symptomatische-neurophatie.
[5] Patisiran, te vinden op https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2021/12/07/monitor-weesgeneesmiddelen-2021.
[6] https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/08/29/gvs-advies-vutrisiran-amvuttra.
[7] In alle trials die gedaan zijn wordt onder PNP verstaan (een combinatie van) polyneuropathie, dunnevezelneuropathie en autonome neuropathie. De belangrijkste uitkomstmaat in die studies was namelijk een mNIS+7 score of variant daarvan. Dit is een gecombineerde uitkomstmaat voor deze perifere neuropathieën. Overeenkomstig hiermee wordt in dit geneesmiddelarrangement PNP als verzamelterm gebruikt voor polyneuropathie, dunnevezelneuropathie en autonome neuropathie.
[8] Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, et al. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 years. Neurol Ther 2020;9(1):105-115.4.

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelen

Datum
11 november 2026

Onze referentie
2026022913

Epidemiologie

De leeftijd waarop de eerste symptomen ontstaan varieert in Nederland van 25 tot 75 jaar en is mede afhankelijk van de specifieke variant.[9] De geschatte incidentie bedraagt circa zes nieuwe patiënten per jaar. De prevalentie wordt geschat op ongeveer negen per miljoen inwoners, overeenkomend met circa 150 patiënten onder controle bij een Nederlandse populatie van 17 miljoen inwoners.[9,10] Bij deze schatting van de incidentie en prevalentie zijn de asymptomatische dragers van een pathogene of mogelijk pathogene TTR-genvariant buiten beschouwing gelaten.

Overleving

De mediane overleving van onbehandelde patiënten met ATTRv Val30Met bedraagt circa 10 jaar.[11] Transthyretinestabilisatoren zoals tafamidis, diflunisal en acoramidis verbeteren de overleving van patiënten met PNP en cardiomyopathie.[12,13,14,15] Op basis van extrapolatie na 10 jaar behandeling wordt een mediane overleving van meer dan 20 jaar gesuggereerd, al kan deze bij oudere patiënten (>50 jaar) beperkter zijn en variëren tussen de 10 en de 15 jaar.[8,11,12,13,14]

Innovatieve gene-silencing geneesmiddelen

In 2018 werd in Nederland patisiran geïntroduceerd voor de behandeling van patiënten met stadium 1 en 2 PNP.[15] Bij ongeveer 75% van de patiënten stopt patisiran de ziekteprogressie, terwijl bij de overige 25% de progressie wordt geremd. Hoewel de overleving sinds de introductie van patisiran vermoedelijk is verbeterd, is de follow-updduur nog onvoldoende om een nieuwe mediane overleving vast te stellen.

Recent onderzoek laat zien dat vutrisiran en eplontersen vergelijkbare resultaten worden behaald als met patisiran.[16] Patisiran wordt eenmaal per drie weken intraveneus toegediend. Vutrisiran en eplontersen hebben als belangrijk voordeel ten opzichte van patisiran dat ze subcutaan kunnen worden toegediend, eenmaal per drie maanden resp. eenmaal per maand.

---

[9] Data Groningen Amyloïdose Cohort.

[10] Klaassen SHC, Tromp J, Nienhuis HLA, et al. Frequency of and Prognostic Significance of Cardiac Involvement at Presentation in Hereditary Transthyretin-Derived Amyloidosis and the Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. Am J Cardiol 2018;121(1):107–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.09.029.

[11] Coelho T, Ines M, Conceicaõ I, et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2018;91(21):E1999–2009.

[12] Coelho, Teresa; Maia, Luis F; Martins da Silva, Ana; et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. Neurology 2013;80(15):1444–5.

[13] Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2013;310(24):2658–67.

[14] Mauer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-1016.

[15] Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):132-142. doi: 10.1056/NEJMoa2305434. PMID: 38197816.

[16] Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023 Mar;30(1):1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35875890.

Cardiomyopathie
Voor de behandeling van ATTR-amyloïdose (zowel wildtype als erfelijk) met cardiomyopathie zijn inmiddels meerdere geneesmiddelen beschikbaar die zijn goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Tafamidis, acoramidis en vutrisiran zijn momenteel beschikbaar in Nederland voor de behandeling van ATTR-cardiomyopathie (ATTR-CM). Voor nadere informatie over gepast gebruik van deze middelen verwijzen wij naar het "Afspraken gepast gebruik tafamidis bij de behandeling van transthyretine-amyloïdose (ATTR) met cardiomyopathie".[17]

Doel van opsporing en behandeling
De missie van de expertisecentra in het UMCG en UMCU (zie verder) is de ziekte zo vroeg mogelijk op te sporen en direct te behandelen, met als doel de ziekte in een vroeg stadium te stabiliseren of te stoppen. Hiermee wordt beoogd niet alleen de overleving te verbeteren, maar ook de ziektelast zo laag mogelijk te houden. Essentieel hierbij is gestructureerde follow-up in de expertisecentra en geassocieerde behandelcentra, om per patiënt vast te leggen of deze resultaten worden bereikt. Zie Bijlage 1, en aldaar specifiek Figuur 1, waarin de huidige en toekomstige behandelmogelijkheden zijn weergegeven in hypothetische tijdlijnen voor een gemiddelde patiënt.

1 Afspraken over inhoud van zorg

Behandelingsindicatie: erfelijke ATTRv-amyloïdose met PNP.

1.1 Startcriteria
Patiënten met ATTRv-amyloïdose en PNP stadium 1 (stadiëring volgens Coutinho, ook wel aangeduid als FAP-stage (Familial Amyloid Polyneuropathy-stage))[18] komen in aanmerking voor tafamidis 20 mg 1 maal daags, patisiran 0,3 mg per kg elke 3 weken, vutrisiran 25 mg elke 3 maanden of eplontersen 45mg elke maand.

Patiënten met ATTRv-amyloïdose en PNP stadium 2 komen in aanmerking voor behandeling met gene-silencers: patisiran 0,3mg per kg elke 3 weken, vutrisiran 25 mg elke 3 maanden of eplontersen 45mg elke maand.
Diflunisal is sinds 2025 binnen de Europese Unie geregistreerd voor de behandeling van ATTRv-amyloïdose PNP stadium 1 en 2, maar is in Nederland nog niet opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem en wordt derhalve nog niet vergoed.

1.2 Stopcriteria
Het formuleren van stopcriteria bij een chronisch progressieve aandoening is complex. Ook wanneer de ziekteprogressie effectief wordt vertraagd of gestopt, blijft doorgaans sprake van een geleidelijke achteruitgang van de conditie.

[17] https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/11/14/afspraken-gepast-gebruik-tafamidis-vyndaqel. Update is in de maak.
[18] Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289. PMID: 26734952; PMCID: PMC4739312.

Het staken van een effectieve behandeling bij een patiënt met progressieve achteruitgang, is in de praktijk moeilijk te rechtvaardigen en staat daarmee vaak op gespannen voet met algemene en medische ethische principes. Internationaal bestaan er voor deze indicatie dan ook geen eenduidige, wetenschappelijk onderbouwde stopcriteria. In Nederland is de beroepsgroep van mening dat behandeling met een geneesmiddel gestopt zou kunnen worden bij een aantoonbaar gebrek aan effectiviteit, ter beoordeling van de behandelend arts.

In zowel het geval van onvoldoende werkzaamheid als bij ernstige bijwerkingen kan worden overwogen te switchen naar een alternatief middel.

1.2.1 Klinisch
- Snelle progressie van PNP van stadium 1 naar stadium 2 binnen één jaar, óf
- Optreden van ernstige bijwerkingen of onacceptabele toxiciteit, waarbij de risico's van voortzetting niet langer opwegen tegen het klinische voordeel, óf
- Wanneer het behandeldoel verschuift naar palliatieve zorg gericht op comfort.

1.2.2 TTR-spiegel
- Bij behandeling met gene-silencing therapie wordt na drie maanden een daling in de transthyretinespiegel verwacht. Minder dan 60% reductie in de transthyretinespiegel zou kunnen wijzen op gebrek aan effectiviteit.[16,19] Er zijn geen studies die een minimaal klinisch relevante afname van de TTR aangeven om te bepalen of behandeling effectief is.
- Bij de behandeling met een transthyretinestabilisator kan na drie maanden een stijging van de transthyretinespiegel worden verwacht. Als de spiegel niet stijgt, kan dat wijzen op therapie-ontrouw of gebrek aan effectiviteit.[20]

1.3 Onderlinge plaatsbepaling
Bij een geïsoleerde PNP (stadium 1) wordt behandeld met tafamidis 20 mg, patisiran, vutrisiran of eplontersen. Tafamidis heeft vooral een remmend effect op de ziekteprogressie. Uit de predictiestudie van Monteiro et al. uit 2019[21] bleken een vroeg ziektestadium, vrouwelijk geslacht en een hogere baseline concentratie van transthyretine in het bloed voorspellers van een gunstige respons op tafamidis. Op basis van deze kenmerken zou op individuele basis gekozen kunnen worden voor initiële behandeling met tafamidis. Desondanks zal uiteindelijk een aanzienlijk deel van de patiënten ziekteprogressie vertonen bij behandeling met tafamidis.

Bij ziekteprogressie, bijkomende cardiale betrokkenheid of gastro-intestinale manifestaties gaat sowieso de voorkeur uit naar het meest effectieve middel. Bij ATTRv-amyloïdose met PNP laten gene-silencing therapieën (patisiran, vutrisiran en eplontersen) in fase III-studies en indirecte vergelijkingen doorgaans een groter effect zien op neuropathische en functionele uitkomsten dan tafamidis 20 mg.

[19] Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR. NEURO-TTRansform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. JAMA. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. doi: 10.1001/jama.2023.18688. PMID: 37768671; PMCID: PMC10540057.

[20] Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, et al. Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2025 May 27;85(20):1911-1923. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.542. PMID: 40398971.

[21] Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. JCI Insight 2019 Jun 20;4(12):e126526. doi: 10.1172/jci.insight.126526. PMID: 31217346; PMCID: PMC6629131.

Patisiran, vutrisiran en eplontersen lijken vergelijkbaar in effectiviteit en veiligheid.[22] De toedieningswijze en -frequentie verschillen, en dienen in het kader van shared decision making met de patiënt te worden meegewogen.

Het patent van tafamidis verloopt in november 2026. Wellicht wordt tafamidis dan (veel) goedkoper dan de andere geneesmiddelen. Bij de uiteindelijke keuze voor een van de beschikbare geneesmiddelen spelen klinische en patiëntgebonden argumenten een rol, evenals de kosten voor de maatschappij.

Een transthyretine-stabilisator (zoals tafamidis, diflunisal of acoramidis) zou in de nabije toekomst een optie kunnen zijn voor patiënten in een heel vroeg ziektestadium of zelfs in een presymptomatisch stadium. Zie verder Bijlage.

1.3.1 Behandeling van oculaire en cerebrale ziektemanifestaties

Door de verbeterde overleving van patiënten en het ontbreken van effect van de huidige behandelingen op oculaire en cerebrale manifestaties, wordt verwacht dat deze complicaties in de toekomst vaker zullen optreden. Het betreft vaak maar niet altijd ziekteverschijnselen (na circa 6–14 jaar), die voorheen vanwege de beperkte mediane overleving bij onbehandelde patiënten (circa 10 jaar) vaak onopgemerkt bleven. Inmiddels worden deze manifestaties vaker gezien bij patiënten die, bijvoorbeeld na levertransplantatie, langer overleven**.**[23,24] Binnen bepaalde families en bij dragers van specifieke TTR-genvarianten kunnen oculaire en/of cerebrale manifestaties echter ook vroeg in het ziektebeloop optreden.

Tolcapon is vooralsnog het enige middel waarvan bekend is dat het in voldoende mate de bloed-hersenbarrière passeert en daar het transthyretine-eiwit stabiliseert[25], waardoor een effect op cerebrale manifestaties aannemelijk is. Ter preventie van cerebrale manifestaties of ter vertraging van de progressie daarvan kan een off-labelbehandeling met tolcapon worden overwogen. Symptomatische oculaire manifestaties worden momenteel primair oogheelkundig behandeld, veelal met chirurgische interventies.

1.4 Beoordeling van effectiviteit

Beoordeling van de effectiviteit van de behandeling en het monitoren van ziekteprogressie vormen een wezenlijk onderdeel van de zorg voor patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose. Het betreft een zeldzame, systemische aandoening waarbij naast polyneuropathie ook autonome neuropathie, cardiomyopathie, oogheelkundige, gastro-intestinale, renale (proteïnurie en progressieve nierfunctiestoornissen) en cerebrale manifestaties kunnen voorkomen. Daarnaast dienen de algehele conditie en voedingsstatus in de follow-up te worden meegenomen. Hoe de volledige follow-up eruit ziet wordt in dit document buiten beschouwing gelaten.

[22] Er zijn geen head-to head studies gedaan. We kunnen alleen de verschillende studies indirect vergelijken en op basis daarvan lijken de middelen vergelijkbaar.

[23] Maia LF, Magalhães R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: Clinical, neuropathological and biochemical findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(2):159–67.

[24] Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. Neurology. 2016;87(8):773–81.

[25] Takahashi et al. Amyloid 2022 Sep;29(3):190-196. doi: 10.1080/13506129.2022.2056011.

1.4.1 TTR-spiegel
Deze bloedbepaling is relevant voor het bepalen van de effectiviteit van de behandeling, zie 1.2 Stopcriteria. Daarnaast worden andere bloedbepalingen gedaan zoals cardiale biomarkers, neurofilament light chain, nierfunctie en leverproeven, evenals eiwitbepaling in de urine.

1.4.2 Neuropathie
Ten aanzien van de neuropathie wordt gevraagd naar veranderingen in symptomen van PNP, zoals toename van tintelingen, gevoelsverlies, pijn en krachtsverlies, evenals tekenen van autonome neuropathie, waaronder orthostatische hypotensie, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen, seksuele disfunctie en blaasfunctiestoornissen. Hierbij kan ook gebruikt gemaakt worden van de ATTR Symptom Inventory Questionnaire (ATTR SIQ), een gevalideerde Rasch-built schaal.[26]

1.4.3 Functionele status
De ATTR Rasch-built Overall Disability Scale (ATTR RODS) is een gevalideerde functionele schaal en wordt gebruikt om de functionele status te monitoren. Daarnaast geven de handknijpkracht met een vigorimeter en het kunnen staan op hakken of tenen een goede indruk van de algehele spierkracht.**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

1.4.4 Kwaliteit van leven
Deze kan worden geëvalueerd met behulp van de Norfolk QOL-DN, SF-36 of EQ-5D-5L-vragenlijsten of andere gevalideerde vragenlijsten. Voor deze instrumenten is echter geen klinisch relevante grenswaarde vastgesteld, die richting geeft aan het al dan niet voortzetten van de behandeling. De uitkomsten van dergelijke vragenlijsten kunnen wel ondersteunend zijn bij de klinische besluitvorming hierover.

1.4.5 Aanvullend neurofysiologisch onderzoek
Op indicatie wordt dit verricht, zoals zenuwgeleidingsonderzoek (EMG), quantitative sensory testing, Sudoscan of onderzoek van de autonome functies.

1.5 Informatie voor patiënten en over samen beslissen
Patiënten hebben niet zelden een voorkeur voor een bepaald geneesmiddel bij de behandeling van ATTRv PNP graad 1 en 2. Een voorkeur kan bijvoorbeeld aanwezig zijn vanwege het gebruiksgemak (toedieningsroute en frequentie van toediening), effectiviteit en veiligheid van een behandeling. De behandeld arts informeert de patiënt over de verschillende behandelopties en maakt vervolgens samen met de patiënt een afweging welke behandeling het meest passend is.

Er is op dit moment geen onafhankelijke schriftelijke of digitale patiënteninformatie waarin de voors en tegens van de verschillende middelen (keuzehulp) kunnen worden getoond. Wel worden patiënten mondeling geïnformeerd over de verschillende opties. De Stichting Amyloïdose Nederland maakt een eerste concept voor objectieve patiënteninformatie over de beschikbare middelen. De beroepsgroep checkt de informatie. Beoogde datum gereed is Q1 2027.

[26] Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS). J Peripher Nerv Syst. 2015 Sep;20(3):319-27. doi: 10.1111/jns.12120.

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelen

Datum
11 november 2026

Onze referentie
2026022913

2 Afspraken over organisatie van de zorg

2.1 Centralisatie in expertisecentra

Vanwege de multisysteembetrokkenheid, de complexiteit van diagnostiek en follow-up en de noodzaak tot een multidisciplinaire benadering, is concentratie van zorg in expertisecentra essentieel. Het UMCG en UMCU zijn door de NFU erkende expertisecentra voor erfelijke ATTR-amyloïdose, zowel erfelijk als wild-type.[27,28]

2.2 Expertisecentra

Zowel het UMCG als het UMC Utrecht beleggen maandelijks een multidisciplinair overleg waarin o.a. de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling worden besproken. Tijdens dit overleg worden onder andere leeftijd en geslacht, de TTR-genvariant familieanamnese, de verwachte leeftijd van ziektedebuut (*predicted age of disease onset* (PADO)) en de huidige ziektestatus op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek meegenomen.
Op basis hiervan wordt een behandelvoorstel geformuleerd en multidisciplinair gewogen, waarna gezamenlijk wordt besloten welke behandeling wordt gestart. De voorkeur van de patiënt wordt daar vanzelfsprekend in meegewogen. Tevens worden de parameters voor follow-up vastgesteld en vastgelegd.

3 Afspraken over register en rapportage

3.1 Amyloïdregister

Zowel het UMCG als het UMCU houden op elkaar afgestemde registraties bij, zodat real-world inzichten kunnen worden verkregen in de behaalde effecten van de behandelingen. Naast de uitkomsten vermeld in bij 'Beoordeling effectiviteit', zoals TTR-spiegel, ernst van neuropathie en de functionele status worden ook de datum van het laatste contact en de datum van overlijden geregistreerd.

3.2 Rapportage MDO's

Jaarlijks in maart brengen de twee MDO's verslag uit van het voorafgaande kalenderjaar aan het Zorginstituut en de betrokken partijen. Het betreft de volgende items:

- Hoe vaak is er een MDO geweest, en (ad hoc) overlegd tussen de expertisecentra?
- Hoeveel patiënten zijn er in totaal besproken in de MDO's?
- Bij hoeveel patiënten is gestart met patisiran, vutrisiran, eplontersen?
- Bij hoeveel patiënten is gestopt met patisiran, vutrisiran, eplontersen?
- Bij hoeveel patiënten is geswitcht met patisiran, vutrisiran, eplontersen?
- Traden er nieuwe en/of ernstige bijwerkingen op en zo ja hoe vaak?

[27] https://nfukwaliteit.nl/.
[28] https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/kwaliteit-van-de-zorg/documenten/publicaties/2024/08/15/publicatieoverzicht-erkende-ecza.

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Team Geneesmiddelen

Datum
11 november 2026

Onze referentie
2026022913

Opsporing

Families waarin een TTR-genvariant aanwezig is, worden gecounseld door de klinische genetica. Behandelaars in het expertisecentrum adviseren om familieleden van 18 jaar en ouder te verwijzen voor genetische counseling en, indien gewenst, genetisch onderzoek. Hierbij kan de aanwezigheid van een variant worden vastgesteld en, indien van toepassing, kunnen ook ethische aspecten worden besproken zoals preconceptieadvies en het overwegen van in-vitrofertilisatie met pre-implantatie diagnostiek (PGD) en embryoselectie. Met de komst van nieuwe effectieve behandelingen zal IVF met pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) minder vaak of niet meer worden toegepast.

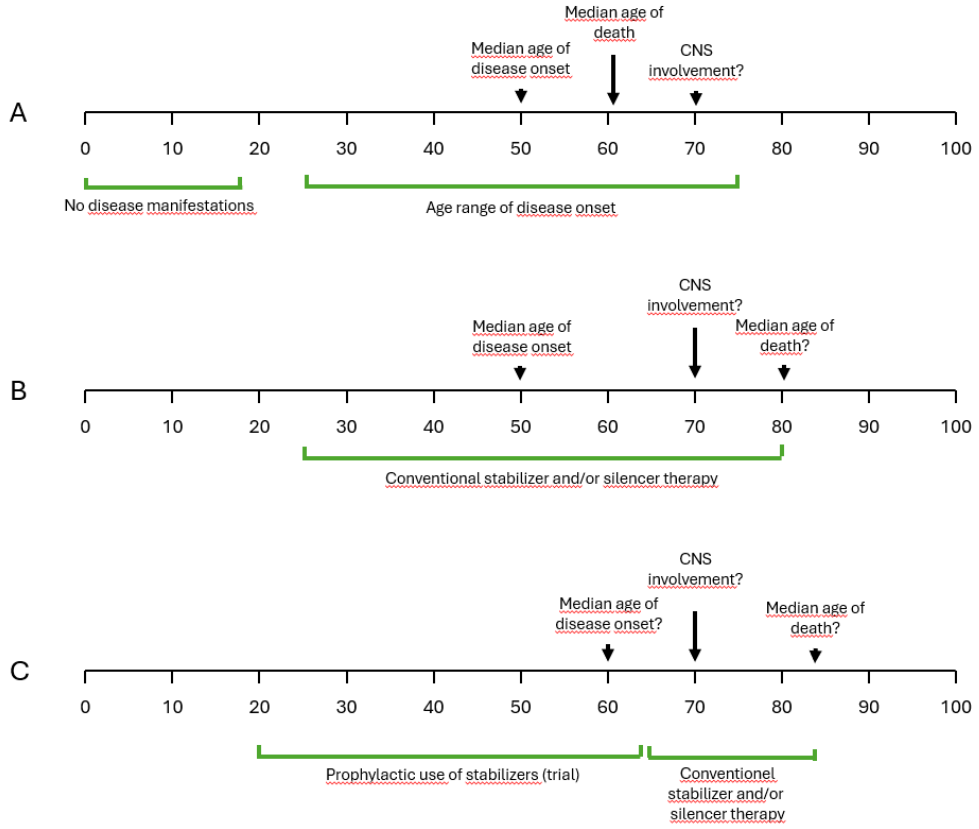
Naast de opsporing van asymptomatische dragers van een mutatie is natuurlijk tijdige detectie van mensen met de ziekte noodzakelijk. Van belang is dat de familie in zo breed mogelijke zin wordt geïnformeerd, zodat (achter-)neven, (achter-)nichten en familie nog verder weg op de hoogte zijn dat de erfelijke ziekte in hun familie voorkomt. Dit kan aan de hand van een familiebrief. De huidige praktijk is dat een deel van de patiënten pas in een (laat) symptomatisch stadium van ziekte worden gediagnostiseerd en verwezen.

Twee verschillende categorieën personen met predispositie voor erfelijke TTR-amyloïdose worden dus naar de expertisecentra (UMCG en UMCU) verwezen: de asymptomatische drager van een TTR-mutatie en de patiënt met ATTRv-amyloïdose.

In het kader van vroege opsporing en vroegdiagnostiek is in 2026 een brochure verschenen met huisartseninformatie over amyloïdose. Deze digitale brochure kwam tot stand door een samenwerkingsverband van de patiëntenorganisatie Amyloïdose Nederland, de Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).[29]

[29] https://www.amyloidose.nl/actueel/nieuwe-brochure-voor-de-huisarts.

Figuur 1 A. Hypothetische tijdlijn van een gemiddelde ATTRv amyloïdose patiënt zonder behandeling
B. Uitkomsten bij huidige behandelbeleid
C. De mogelijkheid van preventie/uitstel in het kader van een trial met een stabilisator. Bij B en C kunnen er CNS- en oogproblemen ontstaan omdat de huidige behandelingen geen effect hebben op deze manifestaties van de ziekte



De asymptomatische (of juist presymptomatische) drager van een TTR-gen mutatie

Asymptomatische dragers van een TTR-genvariant worden, op basis van de verwachte leeftijd waarop de ziekte zich kan manifesteren (predicted age of disease onset, PADO), gestructureerd periodiek gecontroleerd, met als doel het ontstaan van de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium te detecteren en tijdig behandeling te starten.

Internationaal is het gebruikelijk om dragers pas te behandelen wanneer zij klinisch klachten ontwikkelen, zoals PNP en/of cardiomyopathie. Vanaf dat moment wordt een voor die indicatie geregistreerde behandeling gestart en vergoed.

Binnen de expertisecentra wordt deze benadering echter ter discussie gesteld. Aangezien een medicament zoals een transthyretinestabilisator progressie kan vertragen en het effect naar verwachting het grootst is in een vroege fase, wordt

bepleit om behandeling al te overwegen wanneer de ziekte wel aantoonbaar is (amyloïd aanwezig), maar nog geen klinische symptomen veroorzaakt. Mogelijk bestaat er zelfs een rol voor behandeling in een nog eerdere fase, waarin amyloïd nog niet aantoonbaar is, omdat remming van amyloïdvorming deze pre-amyloïdfase zou kunnen verlengen.

Om deze reden werd diflunisal lange tijd op individuele basis off-label voorgeschreven en uit coulance vergoed door zorgverzekeraars. Sinds de registratie van diflunisal in 2025 door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor erfelijke ATTR-amyloïdose met stadium 1 en 2 PNP, is de prijs echter sterk gestegen. Hierdoor wordt het middel niet langer uit coulance vergoed en is profylactische behandeling met diflunisal momenteel niet meer haalbaar.

Bij patiënten met geringe oculaire manifestaties (bijvoorbeeld alleen scalloped iris, een pathognomonisch verschijnsel voor ATTRv) als enige uiting in asymptomatische dragers kan ook tolcapon als behandeling overwogen worden.

Op dit moment is profylactische behandeling wel mogelijk in studieverband. De ACT-EARLY-studie, waarin asymptomatische dragers van een TTR-genvariant worden gerandomiseerd naar een behandelgroep met acoramidis of een placebo en gedurende 5–7 jaar nauwlettend worden gemonitord, zal inzicht geven in de vraag of deze aanpak het optreden van PNP, cardiomyopathie en andere ziekteverschijnselen kan uitstellen, of bij oculaire en cerebrale betrokkenheid de progressie vertragen. Zolang er geen klinische manifestaties van PNP of cardiomyopathie zijn, wordt de behandeling in principe voortgezet.

De patiënt met ATTRv-amyloïdose zonder PNP of cardiomyopathie
Bij dragers van een TTR-genvariant kunnen klachten optreden zonder dat amyloïd al aantoonbaar is. Omgekeerd kan amyloïd al aantoonbaar zijn zonder dat er klinische afwijkingen bestaan, dit wordt aangeduid als presymptomatische amyloïdose.

Daarnaast kan de ziekte zich presenteren zonder PNP of cardiomyopathie, maar met andere manifestaties, zoals autonome neuropathie, oogheelkundige afwijkingen (bijvoorbeeld scalloped iris en glasvochttroebelingen), gastro-intestinale of cerebrale betrokkenheid. Deze patiëntengroepen vallen momenteel buiten het indicatiegebied van de geregistreerde behandelingen. Daarom bieden wij deze patiënten in het UMCG en UMCU op individuele basis een off-label behandeling met de transthyretinestabilisator tolcapon, of de mogelijkheid tot deelname aan een klinische studie. Het patent van tafamidis verloopt in november 2026. Naar verwachting zal dit resulteren in een aanzienlijke prijsdaling van het middel. Hierbij bestaat de hoop dat zorgverzekeraars, mede gezien de verwachte kostenreductie en het ontbreken van alternatieve preventieve behandelopties, uit coulance bereid zullen zijn vergoeding voor deze indicatie te faciliteren.