

Reactie Pfizer op concept WAR farmacotherapeutisch rapport tafamidis (Vyndaqel®)

Het Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat door onvoldoende gegevens tafamidis vrije zuur een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan beste ondersteunende zorg

Pfizer kan zich niet vinden in deze conclusie. Hieronder de reactie op de kritiekpunten zoals genoemd in het concept rapport

Inhoudsopgave Farmacotherapeutisch (FT) rapport

Inleiding.....	3
Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.....	4
Tafamidis heeft een therapeutische en klinisch relevante meerwaarde versus placebo voor patiënten met ATTR-CM in de NYHA klassen I, II en III.....	5
1. Gepoolde data kunnen gebruikt worden om de effectiviteit van tafamidis te bepalen.....	5
1.1 EMA & FDA adviseerden gebruik van gepoolde data voor de primaire analyses.....	5
1.2 Resultaten van gepoolde (20 en 80 mg) data zijn representatief voor resultaten in de 80 mg arm.....	6
1.3 Overzicht van de resultaten van de 80 mg data tonen significante en klinisch relevante effecten.....	7
2. De uitkomsten in de ATTR-ACT studie zijn klinisch relevant.....	8
2.1 De uitkomstmaten in de ATTR-ACT studie komen overeen met de EMA richtlijn.....	8
2.2 De totale sterfte is de belangrijkste uitkomstmaat en eindpunt in de ATTR-ACT.....	8
2.3 Het “number needed to treat” voor totale sterfte is laag t.o.v veel andere gebruikte hartfalen therapieën en klinisch relevant.....	9
2.4 Tafamidis reduceert niet alleen totale sterfte en CV gerelateerde ziekenhuisopnames, maar vertraagt ook de ziekte progressie en verbetert de kwaliteit van leven voor de totale studie populatie.....	10
3. Tafamidis toont een dosis afhankelijk, klinisch relevant behandel­effect in de totale populatie en in relevante subpopulaties.....	11
3.1 Lange termijn extensie data tonen een dosis effect relatie tussen de 20 mg en 80 mg behandelarmen.....	11
3.2 De uitkomsten voor de erfelijke en verworven ATTR-CM subgroepen zijn gelijk; er is geen significante interactie tussen uitkomsten voor deze subgroepen.....	12
3.3 Het effect van tafamidis bij patiënten waarbij de behandeling wordt gestart in NYHA klasse III is klinisch relevant.....	13
3.3.1 Tafamidis leidt tot een klinisch relevante reductie van totale sterfte in de subgroepen met zowel baseline NYHA klassen I/II als NYHA klasse III.....	13
3.3.2 Tafamidis heeft een significant en klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven (KCCQ en EQ-5D) en functionele capaciteit (6-MWT) in patiënten met baseline NYHA klasse III.....	16
3.3.3 Toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames van baseline NYHA klasse III geïncludeerde patiënten wordt veroorzaakt door CV gerelateerde ziekenhuisopnames van naar NYHA klasse IV verslechterde patiënten.....	17
4. De beslissing om te starten of stoppen met tafamidis behandeling wordt gebaseerd op het algehele klinische beeld en niet alleen op de NYHA klasse bepaling.....	21
4.1 NYHA klassen zijn dynamisch.....	21
4.2 Expert opinie over behandelbeslissing van patiënten met ATTR-CM.....	22
5. GRADE methodiek is niet geschikt is voor weesgeneesmiddelen en is te strikt toegepast.....	25
5.1 GRADE methodiek zoals toegepast is niet geschikt voor weesgeneesmiddelen.....	25
5.2 GRADE methodiek is te strikt toegepast.....	26
5.2.1 Indirect bewijs.....	26

5.2.2 Onnauwkeurigheid door overschrijding HR grenswaarde 0,75 tot 1,25.....	27
5.2.3 Primaire eindpunt (FS methode) is niet meegenomen in de GRADE-beoordeling	29
5.3 Toepassing GRADE methodiek op de 80 mg data.....	29
6. Conclusies EMA, FDA en andere vergoedingsinstanties.....	31
6.1 Tafamidis is door zowel de EMA als de FDA goedgekeurd voor de behandeling van ATTR-CM ongeachte de NYHA klasse.....	31
6.2 Tafamidis heeft een vergoeding gekregen in Canada voor de behandeling van ATTR-CM NYHA klasse I-III.....	31
7. Samenvatting en conclusie	32

Inleiding

Het Zorginstituut Nederland (ZiNL) geeft aan dat het op basis van onzekerheden in de gunstige effecten niet mogelijk is om een therapeutische meerwaarde toe te kennen aan tafamidis vrije zuur. Dit leidt tot de conclusie dat door onvoldoende gegevens tafamidis vrije zuur een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan beste ondersteunende zorg. Op meerdere plaatsen in het conceptrapport wordt echter geconcludeerd dat tafamidis een mogelijke meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Pfizer is van mening dat er voldoende gegevens zijn die aantonen dat tafamidis een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo en vergoed zou moeten worden op bijlage 1B voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie NYHA klassen I-III in combinatie met bijlage 2 voorwaarden.

In onze reactie gaan wij in op

- De indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd en voorgestelde nadere voorwaarden.
- De therapeutische en klinisch relevante meerwaarde van tafamidis voor patiënten met ATTR-CM in de baseline NYHA klassen I, II en III. Wij onderbouwen dat:
 - de gepoolde (20 en 80mg) data gebruikt kunnen worden om de effectiviteit van tafamidis te bepalen,
 - de uitkomsten in de ATTR-ACT studie klinisch relevant zijn,
 - tafamidis een dosis afhankelijk, klinisch relevant behandelingseffect heeft in de totale populatie en in relevante subpopulaties,
 - op basis van de lange termijn extensie studie de resultaten bevestigd worden.
- De GRADE methodiek. Wij onderbouwen dat GRADE niet geschikt is voor weesgeneesmiddelen en nu te strikt wordt toegepast.
- De door het ZiNL gevraagde data van de 80 mg bij de subgroepen met verschillende TTR genotypen en NYHA klassen worden overzichtelijk weergegeven in bijlage 1.

-

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd

De initiële claim van Pfizer voor vergoeding omvatte alle volwassen patiënten met ATTR-CM. ZINL concludeert dat de patiëntengroep NYHA klasse IV was uitgesloten van deelname aan de studie en dat onderzoeksgegevens voor deze groep ontbreken. Bij aanvang van het onderzoek waren patiënten met NYHA klasse IV inderdaad uitgesloten van inclusie, maar tijdens het onderzoek zijn patiënten overgegaan naar andere NYHA klassen vanwege ziekteprogressie waaronder NYHA klasse IV.

Echter zoals zal worden onderbouwd in onze verdere reactie op het concept FT rapport is Pfizer van mening dat tafamidis met name een klinisch relevante therapeutische meerwaarde heeft voor de behandeling van patiënten met ATTR-CM in NYHA klassen I-III. Daarnaast is Pfizer van mening dat - omdat voorschrijvers behandelbeslissingen nemen op basis van het totale klinische beeld van de patiënt - de behandeling van ATTR-CM patiënten dient te worden gestart en gestopt onder toezicht van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met amyloïdose en cardiomyopathie. Op basis van geldende richtlijnen dienen klinische experts in individuele gevallen te beoordelen welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling en wanneer het moment is gekomen om deze te staken.

Er wordt vergoeding aangevraagd door plaatsing op lijst 1B voor:

Behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie NYHA klassen I-III

Pfizer stelt voor om voorwaarden op te nemen op bijlage 2.

Tafamidis dient gebruikt te worden overeenkomstig de richtlijn die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard.

Tafamidis heeft een therapeutische en klinisch relevante meerwaarde versus placebo voor patiënten met ATTR-CM in de NYHA klassen I, II en III

Het ZiNL stelt op basis van een aantal argumenten dat de uitkomsten van de ATTR-ACT studie onzeker zijn;

- door het presenteren van gepoolde data (20 en 80 mg) voor de primaire en secundaire uitkomstmaten,
- door twijfel over de klinische relevantie van de resultaten,
- door twijfels over de consistentie van resultaten door het ontbreken van een dosis effect relatie en doordat er sprake is van significante interactie en effectmodificatie,
- door twijfels over het effect in de subgroepen wildtype (wt) ATTR en erfelijke (gemuteerde) ATTR-amyloïdose (m) ATTR en baseline NYHA klassen I/II en III.

Hieronder onderbouwen wij dat tafamidis voor de totale studiebevolking en de relevante subgroepen tot een klinisch relevante verbetering leidt ten opzichte van placebo. Daarnaast presenteren wij nieuwe resultaten op basis van de lange termijn extensie (LTE) studie die dit verder onderbouwen. Tot slot beargumenteren wij waarom de NYHA klassen alleen indicatief zijn en niet geschikt zijn om een behandelbeslissing te nemen. De beslissing om te starten of te stoppen met tafamidis dient te worden genomen door klinische experts op basis van het totale klinische beeld van de patiënt.

1. Gepoolde data kunnen gebruikt worden om de effectiviteit van tafamidis te bepalen

ZiNL heeft de therapeutische meerwaarde van tafamidis 61 mg ten opzichte van placebo primair getoetst op basis van de 80 mg data en stelt dat de gepresenteerde gepoolde data niet gebruikt kunnen worden om de claim te onderbouwen. Daarnaast stelt ZiNL dat de 80 mg groep een subgroep is van de ATTR-ACT studie en dat het daardoor 'indirect' bewijs betreft wat van invloed is op de GRADE score. Op basis van onderstaande argumenten is Pfizer van mening dat gepoolde data gebruikt kunnen worden ter onderbouwing van de klinische waarde en dat conclusies trekken op basis van primair 80 mg data en subgroepen minder geschikt is vanwege de kleine patiënten aantallen voor deze weesindicatie.

1.1 EMA & FDA adviseerden gebruik van gepoolde data voor de primaire analyses

ATTR-CM is een levensbedreigende aandoening met een lage prevalentie. Vanwege de lage prevalentie is ook de weesgeneesmiddel status door de EMA aan tafamidis toegekend (EMA 2020). Inherent hieraan is dat het aantal patiënten dat geïnccludeerd is in de ATTR-ACT studie niet in de orde van grootte is zoals bij een reguliere fase III studie bij patiënten met hartfalen. Toen in 2012 deze studie werd opgezet was er een onvolledig inzicht in de natuurlijke historie van deze zeldzame aandoening wat de keuze van de studieopzet en de schatting van het benodigde aantal patiënten compliceerde. Daarom is er ten tijde van het opzetten van de ATTR-ACT studie samengewerkt met de registratie autoriteiten (EMA en FDA). De overeengekomen studieopzet moest 1) ervoor zorgen dat de potentiële data van de lage aantallen ATTR-CM patiënten die beschikbaar waren voor onderzoek, zo optimaal mogelijk gebruikt zouden kunnen worden in de bepaling van de effectiviteit van tafamidis, en 2) voldoen aan de goedkeuringsvereisten van de registratie autoriteiten.

Er werd geadviseerd om voor de primaire analyse de gepoolde resultaten van tafamidis (20 mg en 80 mg) te vergelijken met placebo met behulp van de Finkelstein-Schoenfeld methode

(FS-methode). Bovendien zijn EMA en FDA akkoord gegaan met deze opzet waarbij aangegeven is dat significantie voor subgroepen niet noodzakelijk is (EMA 2013, FDA april 2013, FDA oktober 2013).

Wel is er met de EMA overeengekomen dat de gepoolde primaire eindpunt resultaten worden aangevuld met analyses om te onderzoeken of er signalen/trends zijn voor een dosisafhankelijke respons. De studie werd echter niet gepowered om de verschillen tussen doseringen en overige subgroepen op te sporen, aangezien het tijdens het opzetten van de studie niet haalbaar leek om een voldoende grote fase III studie uit te voeren die nodig zou zijn om elke dosisgroep voldoende power te geven ten opzichte van placebo. In Tabel 1 zijn de vooraf met EMA overeengekomen analyses weergegeven (EMA 2013).

Tabel 1: Vooraf met de EMA overeengekomen analyses van de ATTR-ACT studie

End point or assessment	Overall	By dose	Wildtype vs Variant	NYHA baseline
Primary analysis	+	+	+	+
FS Method (CV mortality and CV hospitalization)	+	+	+	+
Key-secondary analysis	+	+	+	+
Change after 30 months in distance walked (6MWT)	+	+	+	+
Change after 30 months on the KCCQ-OS	+	+	+	+
Secondary analysis	+	+	+	+
Cardiovascular related mortality	+	+	+	+
Frequency of CV hospitalization	+	+	+	+
All-cause mortality	+	+	+	+
TTR stabilization at month 1	+	+	+	
Exploratory analyses	+			
TTR stabilization at each time point	+			
Frequency of all-cause hospitalization	+			
Cardiovascular related days hospitalized	+			
All-cause days hospitalized	+			
FS Method (All-cause mortality and all-cause hospitalization)	+			
FS Method (All-cause mortality + all-cause hospitalization days)	+			
FS Method (CV-related mortality + CV-related hospitalization days)	+			
Change on EQ-5D-3L Index and VAS score	+			
Patient global assessment at each time point	+			
NYHA classification change from baseline	+			
Change on modified BMI score at each time point	+			
Change in echocardiography at each time point	+			
Change in NT-proBNP at each time point	+			
Change in 6MWT at each time point	+			
Change on KCCQ-OS at each time point	+			
Safety	+			
AEs labs, Vitals	+	+	+	+

+ vooraf met de EMA overeengekomen analyses

1.2 Resultaten van gepoolde (20 en 80 mg) data zijn representatief voor resultaten in de 80 mg arm

De resultaten die gezien worden voor de gepoolde data (20 en 80 mg samen) worden grotendeels bepaald door de 80 mg dosering; de ATTR-ACT studie randomiseerde patiënten in de tafamidis arm 2:1 voor dosering 80 mg en 20 mg, respectievelijk.

Daarnaast is er tijdens de initiële follow-up van 30 maanden geen significant verschil tussen de uitkomsten voor de 20 en 80 mg doseringen gevonden (Maurer 2018; figuur 3). De combinatie van totale sterfte (sterfte door alle oorzaken) en frequentie van cardiovasculair (CV) gerelateerde ziekenhuisopnames volgens de FS-methode was na 30 maanden significant afgenomen bij zowel tafamidis gepoold ($p < 0,001$), tafamidis 80 mg ($p = 0,003$) als bij tafamidis 20 mg ($p = 0,005$) versus placebo.

Het ontbreken van de verschillen in gunstige effecten tussen de gepoolde, 20 mg en 80 mg analyses na 30 maanden wordt ook bevestigd wanneer gekeken wordt naar totale sterfte en CV gerelateerde ziekenhuisopnames vergeleken met placebo. Het effect op de totale sterfte voor de tafamidis 80 mg groep is significant, waarbij de hazard ratio (HR) voor de tafamidis 80 mg werd bepaald op 0,690 [95%BI: 0,487-0,979]. Dit betekent een afname van de totale sterfte met 31% ($p = 0,0378$). Daarnaast was de HR voor de tafamidis 20 mg arm 0,715 [95%BI: 0,450-1,137]. De betrouwbaarheidsintervallen van de HRs voor de 20 en 80 mg overlappen elkaar wat aangeeft dat er geen verschil is tussen beide doseringen na 30 maanden follow-up. Verder geven zowel 20 mg tafamidis ($p = 0,002$) als 80 mg tafamidis ($p = 0,0005$) een significant lagere kans op CV gerelateerde ziekenhuisopnames; [RRR 20 mg: 0,66; 95% BI: 0,51-0,86] en [RRR 80 mg: 0,69; 95% BI: 0,58-0,85] (Maurer 2018; figuur 3).

Door het gebruik van de gepoolde data ter onderbouwing van de effectiviteit van tafamidis 80 mg leidt het meenemen van de 20 mg data in de gepoolde data set hoogstens tot een onderschatting van het eindresultaat. Echter door de grotere patiënten aantallen in de gepoolde analyse kan er beter statistisch worden getoetst en kan er op basis van de gepoolde data een betrouwbare conclusie worden getrokken over de 80 mg.

Bovenstaande toont aan dat het vaststellen van de effectiviteit van tafamidis bij ATTR-CM na 30 maanden mogelijk is op basis van de gepoolde 20 en 80 mg data.

1.3 Overzicht van de resultaten van de 80 mg data tonen significante en klinisch relevante effecten

Ondanks dat Pfizer van mening is dat de gepoolde data het meest geschikt zijn om de klinische waarde van tafamidis te bepalen en dat de studie niet gepowered is op de sub-analyses tonen de tafamidis 80 mg data ook aan dat tafamidis significant effectiever is ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt en ook op bijna alle secundaire uitkomstmaten.

ZiNL heeft gevraagd om de resultaten voor subgroep analyses op basis van de 80 mg data aan te leveren. Onder andere resultaten voor de uitkomsten totale en CV gerelateerde sterfte, CV gerelateerde ziekenhuisopnames, KCCQ-OS, 6MWT en EQ-5D-3L bij de subgroepen met verschillende TTR genotypen en subgroepen baseline NYHA klasse I/II en III. Een overzicht van de gevraagde gegevens voor zover beschikbaar worden hieronder beschreven en gepresenteerd in bijlage 1.

2. De uitkomsten in de ATTR-ACT studie zijn klinisch relevant

Het ZiNL trekt conclusies op basis van deelresultaten (bijvoorbeeld primair op basis van CV gerelateerde sterfte in plaats van de totale sterfte) en gebruikt een arbitraire default grenswaarde van 0,75 en 1,25 om de klinische relevantie van uitkomsten te bepalen. Op basis van onderstaande argumentatie concluderen wij dat alle uitkomstmaten en gepresenteerde resultaten klinisch relevant zijn.

2.1 De uitkomstmaten in de ATTR-ACT studie komen overeen met de EMA richtlijn

De uitkomstmaten in de ATTR-ACT studie komen overeen met de EMA richtlijn voor het uitvoeren van onderzoek naar de effectiviteit van chronisch hartfalen producten (EMA 2017). Belangrijke uitkomstmaten die onderzocht zijn in de ATTR-ACT studie zijn: totale sterfte (sterfte ongeacht oorzaak) en sterfte die gerelateerd is aan cardiovasculaire gebeurtenissen (CV gerelateerde sterfte), CV gerelateerde ziekenhuisopnames, six minutes walk test (6MWT), KCCQ en EQ-5D. In eerdere beoordelingen van het ZiNL is ook gebruik gemaakt van deze uitkomstmaten (Zorginstituut 2013, Zorginstituut 2016).

2.2 De totale sterfte is de belangrijkste uitkomstmaat en eindpunt in de ATTR-ACT

Het ZiNL hanteert in haar beoordeling CV gerelateerde sterfte als belangrijke uitkomstmaat voor de beoordeling van de effectiviteit. De totale sterfte is ons inziens echter de belangrijkste uitkomstmaat om het effect van een behandeling bij chronisch hartfalen te kunnen beoordelen en deze dient daarom als belangrijkste uitkomstmaat in het rapport te worden beoordeeld. In de EMA richtlijn voor het uitvoeren van onderzoek naar de effectiviteit van chronisch hartfalen producten (EMA 2017) wordt aangegeven dat totale sterfte en verslechtering van ziekte belangrijke uitkomstmaten zijn, waarbij ook aangegeven wordt dat totale sterfte het primaire eindpunt moet zijn. Er wordt aangegeven dat totale sterfte de voorkeur heeft als primaire uitkomstmaat boven CV gerelateerde sterfte.

Ook de FDA concludeert dat voor deze studie totale sterfte de belangrijkste uitkomstmaat is aangezien het classificeren van de oorzaak van overlijden subjectief is en ook niet-CV gerelateerde sterfte geassocieerd kan zijn met een cardiovasculaire aandoening zoals hartfalen (FDA april 2013).

In de klinische studie (ATTR-ACT) is de primaire uitkomstmaat een gecombineerd eindpunt van 1) mortaliteit ongeacht de oorzaak én 2) frequentie van CV gerelateerde ziekenhuisopnames, geanalyseerd volgens de FS-methode. Hierbij wordt volgens de onderzoekers (Maurer et al. 2017) de totale sterfte ook gezien als de belangrijkste uitkomstmaat voor ATTR-CM.

Op basis van deze 3 bovenstaande argumenten is de conclusie dat totale sterfte de belangrijkste uitkomstmaat is om het effect van een behandeling bij chronisch hartfalen te beoordelen en niet CV gerelateerde sterfte.

Wij verzoeken ZiNL om in de beoordeling van de therapeutische waarde ook de uitkomsten van de FS-methode mee te nemen in de GRADE analyse en de totale sterfte als belangrijkste uitkomstmaat te beschouwen in de beoordeling van de therapeutische waarde.

2.3 Het “number needed to treat” voor totale sterfte is laag t.o.v veel andere gebruikte hartfalen therapieën en klinisch relevant

Voor de uitkomstmaat totale sterfte is geen Minimal Clinically Important Differences (MCID) voor ATTR-CM beschikbaar. Bij het beoordelen van de totale sterfte maakt het ZINL gebruik van een arbitraire default grenswaarde van 0,75 en 1,25 om de klinische relevantie te bepalen. In de GRADE-beoordeling vindt hierdoor zelfs afwaardering plaats naar “ernstig”. Pfizer vindt het niet gepast dat voor een objectieve, harde en finale uitkomstmaat zoals totale sterfte een arbitraire standaard klinische relevantiegrens wordt gehanteerd. Voor verdere uitleg, zie sectie 6.2.2.

Een veel gebruikte maat in cardiovasculaire studies om de klinische relevantie van totale sterfte te bepalen is het berekenen van het number-needed-to-treat (NNT). Dit werd ook aangedragen door de klinische experts als dé manier om te bepalen hoe klinische relevantie kan worden vastgesteld (expertopinie 2019 & 2020). De NNT voor de totale sterfte van tafamidis gepoolde data is 8. Dit is erg laag zeker wanneer dit wordt vergeleken met de NNT's van andere veel gebruikte hartfalen therapieën (zie Tabel 2). Ook het ZINL heeft de NNT voor totale sterfte meegewogen in eerdere positieve beoordelingen; ivabradine NNT 38 (Zorginstituut 2013) en Sacubitril-valsartan NNT 36 (Zorginstituut 2016). De grootte van de absolute gevonden effecten van tafamidis zijn dus aanmerkelijk beter en klinisch relevanter dan de effecten in eerdere hartfalen studies die door ZINL als klinisch relevant zijn beoordeeld.

Tabel 2: Number needed to treat (NNT) van totale sterfte van veel gebruikte hartfalen therapieën

Behandeling	Trial	Patiënten	Duur (mnd)	Patiënten (n)	Absolute risico verlagng	NNT
Tafamidis	ATTR-ACT ¹	ATTR-CM	30.0	441	13.4	8
Enalapril	SOLVD ²	HF	41.4	2569	4.5	22
Metoprolol	MERIT-HF ³	HF	12.0	3991	3.5	28
Spironolactone	RALES ⁴	HF	24.0	1663	11.0	9
Carvedilol	COPERNICUS ⁵	HF	10.4	2289	5.6	18
Eplerenone	EPHESUS ⁶	HF	16.0	6632	2.3	44
Candesartan	CHARM ⁷	HF with left ventricle systolic dysfunction	40.0	4576	3.0	33
Sacubitril-valsartan	PARADIGM-HF ⁸	HF	27.0	8442	2.8	36
Dapagliflozin	DAPA-HF ⁹	HF with reduced ejection fraction	18.2	4744	2.3	43

¹Maurer MS, et al. N Engl J Med 2018;379:1007-16. ²SOLVD Investigators, et al. N Engl J Med 1991;325:293-302 ³MERIT-HF Group. Lancet 1999;353:2001-7 ⁴Pitt B, et al. N Engl J Med 1999;341:709-17 ⁵Packer M, et al. N Engl J Med 2001;344:1651-8 ⁶Pitt B, et al. N Engl J Med 2003;348:1309-21 ⁷Young JB, et al. Circulation 2004;110:2618-26 ⁸McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004 ⁹McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019;381:1995-2008

2.4 Tafamidis reduceert niet alleen totale sterfte en CV gerelateerde ziekenhuisopnames, maar vertraagt ook de ziekte progressie en verbetert de kwaliteit van leven voor de totale studie populatie

Een behandeling van 30 maanden met tafamidis vs. placebo (gepoolde data) resulteert in een lagere totale sterfte van 29,5% vs. 42,9%; (HR 0,70; 95% BI: 0,51-0,96; gepoolde data). Tevens werd een significante reductie van 32 waargenomen in CV gerelateerde ziekenhuisopnames in de totale populatie; tafamidis (0,48 per jaar) versus placebo (0,70 per jaar) (HR 0,68; 95%BI: 0,56-0,81 gepoolde data, bijlage 1).

De therapeutische waarde van tafamidis is echter niet alleen gebaseerd op de reductie in totale sterfte en CV gerelateerde ziekenhuisopnames. Het wordt ook onderbouwd door een significante en klinische relevante reductie in ziekte progressie zoals gemeten in een afname van de verslechtering van de 6MWT en door een vertraging in afname van kwaliteit van leven gemeten met de KCCQ en EQ-5D-3L.

Voor de 6MWT en KCCQ-OS zijn MCIDs vastgesteld. Gebaseerd op hartfalenonderzoek is er een MCID beschikbaar voor 6MWT (43 meter) (ZiNL tafamidis concept rapport) en KCCQ-OS (5 punten) (Butler et al. 2020).

De absolute verschillen ten opzichte van placebo zijn in de ATTR-ACT studie klinisch relevant op basis van de MCID. Tafamidis leidt namelijk ten opzichte van placebo tot een klinisch relevant verschil van 13,7 (95%BI: 9,5-17,8, $p < 0,0001$) bij de KCCQ-OS en 75,7 meter (95%BI: 57,6-93,8, $P < 0,0001$) bij de 6MWT op basis van de gepoolde data. Ook bij patiënten behandeld met 80 mg leidt tafamidis tot een MCID verschil (6MWT=75,8 meter verschil, KCCQ-OS=13,5 verschil met beide een p-waarde van $< 0,0001$).

Voor de EQ-5D-3L index score hebben wij geen MCID specifiek voor ATTR-CM of hartfalen kunnen vinden. Recent werd een MCID van 0.028 voor COPD gepubliceerd (Bae et al. 2020). Net als ernstig hartfalen is COPD ook een invaliderende ziekte. Als wij deze MCID toepassen leidt tafamidis ten opzichte van placebo tot een klinisch relevant verschil van 0.09 (95%BI: 0.05-0.12), $p < 0,0001$) op basis van de gepoolde data.

Daarnaast worden de effecten op KCCQ, EQ-5D en 6MWT ook in het grootste gedeelte van de subgroepen terug gezien (zie bijlage 1). Bijvoorbeeld bij de patiënten met baseline NYHA klasse III, waar ogenschijnlijk een verhoging wordt gezien van de CV gerelateerde ziekenhuisopnames bij het gebruik van tafamidis, is dit niet ten koste gegaan van de kwaliteit van leven (zie sectie 3.3.2)

3. Tafamidis toont een dosis afhankelijk, klinisch relevant behandel­effect in de totale populatie en in relevante subpopulaties.

De ATTR-ACT studie is opgezet en gepowered voor de analyse van het effect van tafamidis gepoolde (20 en 80 mg) data op de totale in de studie geïncludeerde populatie. Wel is met de EMA overeengekomen dat de gepoolde primaire eindpunten werden aangevuld met analyses om te onderzoeken of er signalen/trends zijn voor een dosisafhankelijke respons en effectiviteit in subpopulaties. De studie werd echter niet gepowered om op subgroep niveau een significant effect te laten zien (uitleg zie ook sectie 1.1). In belangrijke subgroepen worden desondanks wel significante en klinisch relevante effecten aangetoond.

In het concept rapport wordt ons inziens daarom ten onrechte geconcludeerd dat tafamidis niet tot een klinisch relevant behandel­effect leidt voor de totale populatie en subgroepen waaronder NYHA klasse III. ZiNL zet kanttekeningen bij 1) de consistentie van de resultaten o.a bij het vermeende ontbreken van een dosis effect relatie en 2) bij de effectiviteit in de wtATTR-CM/mATTR-CM- en baseline NYHA klasse III subgroepen. In onderstaande sectie wordt de dosis-effect relatie en de effectiviteit in subgroepen nader onderbouwd.

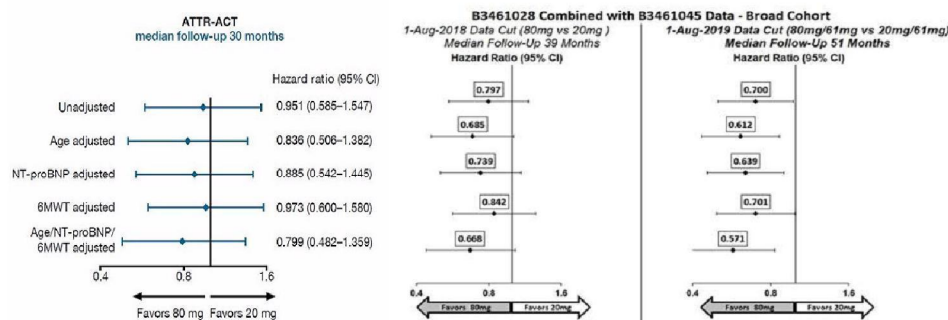
3.1 Lange termijn extensie data tonen een dosis effect relatie tussen de 20 mg en 80 mg behandelarmen

Zoals beschreven in sectie 1.2 resulteerde behandeling met tafamidis op basis van de gepoolde data (20 mg en 80mg) in een significante verlaging van de totale sterfte in vergelijking met placebo bij patiënten met ATTR-CM na 30 maanden. Na 30 maanden is er nog geen significant verschil tussen de uitkomsten voor de 20 en 80 mg doseringen gevonden en daarom is het gebruik van de gepoolde data terecht. Echter wanneer er naar het verschil tussen 20 en 80 mg wordt gekeken na een langere vervolgperiode wordt er wel een verschil duidelijk, in het voordeel van de 80/61mg.

Dit is te zien in de nieuwe data uit de LTE studie (NCT02791230). Patiënten die de ATTR-ACT studie na 30 maanden hadden afgerond kwamen in aanmerking voor de LTE studie. De beschrijving van de LTE studie staat ook in het door ons oorspronkelijke ingediende vergoedingsdossier. Inmiddels zijn van de LTE studie resultaten beschikbaar na een mediane vervolgperiode van 51 maanden. De data zijn inmiddels gepresenteerd tijdens het virtuele ESC hartfalen congres 2020, besproken met de klinische experts en beschikbaar in een clinical study rapport (ESC abstract, expertopinie juli 2020 en CSR supplementary analysis).

Zoals te zien is in onderstaande rechterfiguur was er bij deze langere vervolgperiode sprake van een significant groter overlevingsvoordeel in de 80/61mg groep vergeleken met de 20/61mg groep. Het betrof een 30% vermindering (HR 0.7003 [0.50, 0.98]; $p = 0.0374$) van het risico op totale sterfte bij gebruik van 80/61 mg tafamidis vs. 20/61 mg. Dit bevestigt waarom de CHMP de 80/61mg dosering heeft laten registreren.

Figuur 1: Forestplot van sterfte ongeacht de oorzaak, gecorrigeerd voor co-varianten (ESC abstract, expertopinie juli 2020 en CSR supplementary analysis)



3.2 De uitkomsten voor de erfelijke en verworven ATTR-CM subgroepen zijn gelijk; er is geen significante interactie tussen uitkomsten voor deze subgroepen.

In de ATTR-ACT studie geeft tafamidis gepoold (20 en 80 mg) versus placebo een significante verlaging van de totale sterfte die gemeten wordt in de totale ATTR-CM patiënten populatie [29,5 % vs. 42,9%, HR: 0,700; 95%BI: 0,51 tot 0,96]. De reductie in totale sterfte wordt ook gezien in de subgroepen, echter niet significant vanwege onderstaande redenen. Daarnaast geeft tafamidis gepoold (20 en 80 mg) een significante verlaging van de CV gerelateerde ziekenhuisopnames gemeten in de totale groep ATTR-CM patiënten (RRR; 0,68 95%BI: 0,56 tot 0,81; $p < 0,0001$). In de onderliggende subgroep mATTR-CM is dit effect niet significant, echter in de wtATTR-CM subgroep wordt wel een significant verschil in CV gerelateerde ziekenhuisopnames aangetoond (bijlage 1).

De verklaring voor het ontbreken van significantie in onderliggende subgroepen is dat de onderzochte patiënten aantallen klein zijn en de studie niet is gepowered om verschillen in de subgroepen te kunnen aantonen. Wanneer de studiepopulatie wordt opgesplitst in twee delen is het betrouwbaarheidsinterval vanzelfsprekend groter, maar het feit dat de HR in de subgroepen gelijk zijn (HR van de totale sterfte is 0,700 vs. 0,690 vs. 0,706 voor respectievelijk de totale populatie, mATTR-CM en wtATTR-CM) toont aan dat er geen reden is om aan te nemen dat het effect tussen beide subgroepen verschillend is.

Daarnaast is de p-waarde voor interactie tussen de beide subgroepen mATTR-CM en wtATTR-CM voor de totale sterfte ook niet significant ($p=0,79$). Ook de p-waarde voor interactie tussen de beide subgroepen mATTR-CM en wtATTR-CM voor de CV gerelateerde ziekenhuisopnames is niet significant ($p=0,11$) (Maurer et al. 2018, figuur 3). Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat de uitkomsten voor de mATTR-CM en wtATTR-CM subgroepen niet van elkaar verschillen en kunnen de conclusies voor totale sterfte en CV gerelateerde ziekenhuisopnames op basis van de totale populatie met gepoolde data geëxtrapoleerd worden naar zowel mATTR-CM als de wtATTR-CM subgroepen. Naast de niet significante interactie p-waarden is dit ook terug te zien in de overlappende betrouwbaarheidsintervallen wat aangeeft dat er geen statistisch significant verschil is tussen de mATTR-CM en wtATTR-CM subgroepen.

3.3 Het effect van tafamidis bij patiënten waarbij de behandeling wordt gestart in NYHA klasse III is klinisch relevant

ZINL concludeert dat in de subgroep van patiënten op baseline geïncludeerd met NYHA klasse III - in tegenstelling tot de subgroep baseline NYHA klassen I/II - het gunstige effect van tafamidis onvoldoende is aangetoond. Deze conclusie is gebaseerd op de waarneming dat er een gelijke kans is op CV gerelateerde sterfte bij een verhoogde kans op CV gerelateerde ziekenhuisopnames.

Pfizer is het niet eens met de conclusie dat het gunstige effect van tafamidis in de baseline NYHA klasse III subgroep onvoldoende is aangetoond. Hieronder wordt beschreven dat:

- tafamidis behandeling leidt tot klinisch relevante afname van de belangrijkste uitkomstmaat totale sterfte in zowel baseline NYHA klassen I/II als baseline NYHA klasse III.
- lange termijn data uit de LTE studie een verdere verlaging van het sterfte risico voor baseline NYHA klasse III laten zien. Deze afname in totale sterfte is klinisch relevant ook wanneer getoetst aan de binnen de oncologie gehanteerde PASKWIL criteria.
- tafamidis behandeling ook een significant en klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven (KCCQ en EQ-5D) en functionele capaciteit (6-MWT) in patiënten geïncludeerd met baseline NYHA klasse III.
- de toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames in de baseline NYHA klasse III subgroep kan worden toegeschreven aan de langere overleving van patiënten met een voortgeschreden (NYHA klasse IV) fenotype in de tafamidis arm die samenhangen met meer frequente ziekenhuisopnames in de naar NYHA klasse IV verslechterde patiënten.

3.3.1 Tafamidis leidt tot een klinisch relevante reductie van totale sterfte in de subgroepen met zowel baseline NYHA klassen I/II als NYHA klasse III

ATTR-ACT studie is niet gepowered op subgroep analyses

Alvorens conclusies te trekken over subgroep analyses is het belangrijk om aan te geven dat de ATTR-ACT studie niet werd gepowered om de verschillen tussen subgroepen op te sporen. Zoals aangegeven in sectie 1.1 is er met de EMA overeengekomen dat de gepoolde primaire eindpunt resultaten worden aangevuld met analyses om te zien of er signalen/trends zijn voor een respons in subgroepen. (EMA 2013).

ATTR-ACT studie data tonen een klinisch relevant effect op totale sterfte in de baseline NYHA klasse III

Zoals eerder onderbouwd (zie sectie 2.1 en 2.2) is de totale sterfte de belangrijkste uitkomstmaat om het effect van een behandeling bij chronisch hartfalen te beoordelen en deze dient daarom te worden gebruikt om de klinische waarde te beoordelen.

In de baseline NYHA klasse subgroepen zijn na 30 maanden tafamidis patiënten met baseline NYHA klassen I/II significant minder vaak overleden dan patiënten met baseline NYHA klassen I/II behandeld met placebo: 18.8% vs. 32.5% (gepoolde data, HR: 0.57; 95% CI, 0.36 to 0,90). Ook in de 80 mg groep is dit verschil duidelijk zichtbaar: 20.7% vs. 32.5% (HR: 0.64; 95% CI, 0.38 to 1,06, bijlage 1).

De significant lagere totale sterfte in de baseline NYHA klassen I/II subgroep heeft niet alleen betrekking op patiënten die op het moment van meting nog in NYHA klassen I/II zitten. Ook patiënten die gedurende de 30 maanden verslechterd zijn naar NYHA klasse III hebben bijgedragen aan het effect.

Voor de baseline NYHA klasse III is ook een reductie in sterfte zichtbaar (totale sterfte van 55,1% vs. 52,7% vs. 61,9% voor respectievelijk gepoolde tafamidis, 80 mg tafamidis en placebo), maar vanwege gebrek aan power is dit verschil niet significant (gepoolde data: HR: 0,84; 95% CI, 0,54 to 1,30 en 80 mg data: HR: 0,77; 95% CI, 0,47 to 1,25 zie bijlage 1). Hoewel kleiner in omvang vergeleken met baseline NYHA klasse I/II is deze vermindering van het risico op overlijden bij baseline NYHA klasse III nog steeds klinisch relevant voor deze ernstig zieke patiënten:

- De absolute verlaging voor baseline NYHA klasse III patiënten behandeld op basis van gepoolde data is 6,8% (NNT van 14,7). Voor de 80 mg tafamidis is dit zelfs 9,2% wat overeenkomt met een NNT van 10,9. Dit is volgens experts zeker een klinisch relevante reductie (expert opinie 2019 & 2020), ook wanneer dit vergeleken wordt met andere totale sterfte NNT's van andere veel gebruikte hartfalen therapieën, zie ook sectie 2.3.
- De in de baseline NYHA klasse III groep relatieve verlaging van het risico op overlijden met 16,3% is, hoewel niet significant, qua grootte vergelijkbaar met de verlaging van 16% van het risico op totale sterfte in de hartfalen studie voor sacubitril-valsartan (Entresto) versus enalapril voor de totale populatie (Zorginstituut 2016). Voor de 80 mg is de relatieve verlaging van het risico op overlijden zelfs 23% en dus groter ten opzichte van een al eerder door het ZINL goedgekeurde behandeling.

Daarnaast zijn er geen significante verschillen tussen de baseline NYHA klassen I/II en III voor het eindpunt totale sterfte; de p-waarde voor interactie tussen de beide subgroepen baseline NYHA klassen I/II en III voor de totale sterfte ($p=0,22$) is niet significant (gepoolde data Maurer 2018, figuur 3). Naast de interactie p-waarde is dit ook terug te zien in de overlappende betrouwbaarheidsintervallen wat ook bevestigt dat er geen statistisch significant verschil is tussen beide baseline NYHA klassen subgroepen.

Op basis hiervan kan de conclusie van de gepoolde data voor totale sterfte voor de totale populatie geëxtrapoleerd worden naar alle baseline NYHA klassen waaronder de baseline NYHA klasse III en is het niet gepast om conclusies te trekken o.b.v. individuele subgroepen. Tevens is de p-waarde voor interacties tussen baseline NYHA klassen subgroepen gebaseerd op alleen de 80 mg data berekend en ook deze is niet significant ($p=0,54$, CSR supplementary analysis, Tabel 14.2.5.3.1.2.1). Ook op basis van de 80 mg data kan de totale sterfte voor alle NYHA klassen geëxtrapoleerd worden naar zowel baseline NYHA klasse I/II als baseline NYHA klasse III.

Lange termijn data tonen een verdere verlaging van sterfte risico voor baseline NYHA klasse III die voldoet aan de PASKWIL criteria

Verder bewijs ter ondersteuning van de werkzaamheid in de baseline NYHA klasse III-subgroep wordt terug gezien op basis van de data uit de LTE studie (mediane follow-up van 51 maanden) van de ATTR-ACT (CSR supplementary analysis).

De reductie van de totale sterfte door tafamidis behandeling (ook in baseline NYHA klasse III) is sterk toegenomen in de subgroep die aanvankelijk 80 mg kreeg in de originele ATTR-ACT en daarna in de LTE studie overging op de formulering met 61 mg.

- De baseline NYHA klasse III patiënten die werden behandeld met tafamidis hadden na 51 maanden mediane follow-up een afname in totale sterfte van 33% versus placebo (HR: 0.67; 95% CI, 0.43 - 1.05, tabel 3). De HR is afgenomen van 0.84 na 30 maanden naar 0.67 na 51 maanden. Gezien de verdere afname in totale sterfte tussen 30 en 51 maanden geeft dit vertrouwen dat na een langere follow-up een significant effect wordt gezien.
- Daarnaast is deze HR van 0.67 al bijzonder laag wanneer dit wordt vergeleken met HR van eerdere voor het ZiNL beoordeelde geneesmiddelen tegen hartfalen (Zorginstituut 2013, Zorginstituut 2016).
- De absolute reductie na 51 maanden voor de baseline NYHA klasse III patiënten is 16% (61.8% sterfte vs. 77.8%) wat overeenkomt met een NNT van 6,3.
- Binnen de oncologie worden de PASKWIL criteria gehanteerd voor beoordeling van de klinische relevantie van studie resultaten. De PASKWIL criteria voor klinische relevantie van de totale overlevingswinst zijn >12 weken of een HR < 0,7 (PASKWIL). De mediane overleving (= 50% kwartiel van Kaplan-Meier Estimates of Time to Event) voor de baseline NYHA klasse III subgroep is 28.1 maanden in de tafamidis groep versus 24.1 maand in de placebo groep (zie tabel 3). Deze overlevingswinst van 4 maanden in de baseline klasse III subgroep op basis van PASKWIL criteria is klinisch relevant. Daarnaast is de HR van 0.67 ook lager dan de door CieBOM gehanteerde HR van 0.70.

Pfizer concludeert dat op basis van de afname van sterfte met 33%, de NNT van 6,3 en de toepassing van de PASKWIL criteria op de overlevingswinst van 4 maanden, de afname in totale sterfte in de baseline NYHA klasse III subgroep klinisch relevant is.

Tabel 3: All-Cause Mortality (Heart Transplants and Cardiac Mechanical Assist Devices Treated as Death) Analyzed by Cox Proportional Hazards Model With Treatment, Baseline TTR Genotype as Covariates - NYHA Baseline Classification: CLASS III (CSR supplementary analysis)

	Tafamidis 80 mg/61 mg (N=55)	Placebo/Tafamidis (N=63)
Number of All-Cause Mortality	34 (61.8)	49 (77.8)
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [1]		
25%	12.7 [9.4, 18.8]	13.6 [8.1, 18.9]
50%	28.1 [18.8, 41.7]	24.1 [19.1, 30.1]
75%	N.E. [38.8, N.E.]	38.4 [30.6, N.E.]
Versus Placebo/Tafamidis		
Hazard Ratio [1]	0.6676	
95% CI of Hazard Ratio	[0.4259, 1.0464]	
p-Value [2]	0.0780	

The Cox Proportional Hazards model compares Tafamidis 80 mg/61 mg with Placebo/Tafamidis.

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.

[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with Treatment and TTR genotype (variant and wild-type) in a model.

3.3.2 Tafamidis heeft een significant en klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven (KCCQ en EQ-5D) en functionele capaciteit (6-MWT) in patiënten met baseline NYHA klasse III

Naast totale sterfte is ook de functionele capaciteit en kwaliteit van leven van groot belang voor de ATTR-CM patiënten. Tafamidis behandeling in de baseline NYHA klasse III subgroep heeft een significant en/of klinisch relevant effect op de secundaire eindpunten KCCQ-OS, EQ-5D en 6-MWT.

Op basis van de MCID voor de KCCQ-OS van 5 punten (Butler et al. 2020) kan worden geconcludeerd dat tafamidis behandeling leidt tot een significante en klinisch relevante vermindering van de afname van de KCCQ-OS score in baseline NYHA klasse III patiënten; least-squares mean (LS mean) verschil van placebo na 30 maanden van is 13.05 (p=0.0090). Ook voor de 80 mg data is het verschil in KCCQ-OS score significant en klinisch relevant (bijlage 1).

Tafamidis verminderde ook significant en klinisch relevant de afname in kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D-3L index score in de subgroep analyse van de baseline NYHA klasse III subgroep versus placebo gebaseerd op de MCID van 0.028 voor COPD (Bae et al. 2020); LS mean verschil t.o.v. placebo na 30 maanden is 0.09 p=0.0207 (pooled data). Ook voor de 80 mg data is het verschil in de EQ-5D index score significant en klinisch relevant (verschil 0.1, p=0.0105, bijlage 1).

Daarnaast vertraagde de behandeling met tafamidis de afname in functionele capaciteit bij baseline NYHA klasse III patiënten. Na 30 maanden konden de baseline NYHA klasse III patiënten behandeld met 80 mg tafamidis in zes minuten 44 meter (LS-mean; $p=0.073$) verder lopen (gepoolde data LS-mean 32 meter; $p=0.1526$) vergeleken met placebo wat meer is dan de MCID van 43 meter. Alhoewel niet significant zijn dit klinisch relevante resultaten.

Concluderend is ondanks een toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames in de baseline NYHA klasse III subgroep (wat in sectie 3.3.3 wordt geduid) is er een positief effect op patient reported outcomes en functionele capaciteit. De toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames in de baseline NYHA klasse III patiëntengroep leiden niet tot een vermindering van kwaliteit van leven t.o.v. placebo behandelde patiënten, maar juist tot een significant en klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven t.o.v. placebo.

3.3.3 Toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames van baseline NYHA klasse III geïncludeerde patiënten wordt veroorzaakt door CV gerelateerde ziekenhuisopnames van naar NYHA klasse IV verslechterde patiënten

In de totale populatie patiënten behandeld met tafamidis (pooled data) zijn CV gerelateerde ziekenhuisopnames significant verminderd (32%) vergeleken met placebo (RRR:0,68 [95%BI: 0,56-0,81]). Ook hebben patiënten in baseline NYHA klassen I/II (RRR: 0,48 [95% BI 0,38 – 0,60]) significant minder CV gerelateerde ziekenhuisopnames dan placebo (Maurer 2018). In de tafamidis 80 mg subgroep worden deze significante verschillen ook gezien voor de totale populatie en de baseline NYHA klassen I/II populatie. Het aantal CV gerelateerde ziekenhuisopnames van patiënten die op baseline zijn geïncludeerd als NYHA klasse III neemt echter toe ten opzichte van placebo (bijlage 1). Hieronder geven wij hiervoor een nadere verklaring

De NYHA klassen in de ATTR-ACT representeren de baseline NYHA klassen waarmee patiënten zijn geïncludeerd

Voor de juiste interpretatie van de resultaten is het erg belangrijk om te realiseren dat de resultaten die in de studie gepresenteerd worden voor de NYHA klasse subgroepen inzicht geven in de effectiviteit van tafamidis op basis van de NYHA klasse status van de patiënt op het moment van *inclusie* (baseline NYHA klasse). De NYHA classificatie subgroep data geven dus niet de *daadwerkelijke* NYHA klasse aan die de patiënt heeft op het moment van ziekenhuisopname of overlijden.

Als voorbeeld:

Zoals bekend is de trend dat na verloop van tijd patiënten kunnen verslechteren en hierdoor een slechtere NYHA status krijgen. De CV gerelateerde ziekenhuisopnames die in de baseline NYHA klassen I/II subgroep significant lager liggen dan in de baseline NYHA klasse III subgroep hebben dus niet alleen betrekking op patiënten die op het moment van meting nog in NYHA klassen I/II zitten maar ook op patiënten die gedurende de 30 maanden verslechterd zijn naar NYHA klasse III. Dit geeft aan dat bij patiënten die verslechteren naar NYHA klasse III de behandeling dus niet dient te worden gestaakt; omdat de naar NYHA klasse III verslechterde patiënten ook hebben bijgedragen aan de gunstige resultaten van de in de ATTR-ACT gerapporteerde baseline NYHA klassen I/II subgroep data.

Toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames van de baseline NYHA klasse III subpopulatie wordt veroorzaakt door ziekenhuisopnames van naar NYHA klasse IV verslechterde patiënten

Tabel 4 en 5 tonen de kans op CV gerelateerde ziekenhuisopnames voor de afzonderlijke NYHA klassen I tot IV op basis van de NYHA klasse ten tijde van de ziekenhuisopname (tabellen 25 en 26 van het ingediende FE dossier).

Op basis van de NYHA klasse ten tijde van de ziekenhuisopname is te zien dat de kans op een ziekenhuisopname - maar ook de duur van de opname - voor NYHA klasse I, II en III voor de tafamidis behandelarm lager is dan die van de placebo arm.

Voor NYHA klasse IV patiënten in de placebo groep op moment van meting is de CV gerelateerde ziekenhuisopnames onverwacht lager dan in de tafamidis arm. Dit is niet in lijn met hetgeen wat verwacht wordt door klinische experts; de kans op opnames neemt normaal gesproken toe naarmate de NYHA klasse toeneemt (expertopinie juli 2020). In de ATTR-ACT studie hebben placebo patiënten met NYHA klasse IV echter een lagere kans op een hospitalisatie dan placebo patiënten met NYHA klasse III.

De verhoogde CV gerelateerde ziekenhuisopnames van de baseline NYHA klasse III subpopulatie worden daardoor met name gedreven door de patiënten die een ziekenhuisopname hebben wanneer ze een NYHA klasse IV status hebben gekregen. De significant hogere frequentie van CV gerelateerde ziekenhuisopnames in baseline NYHA klasse III kan volgens de EPAR worden toegeschreven aan de langere overleving van patiënten die worden behandeld met tafamidis met een voortgeschreden fenotype die kunnen samenhangen met meer frequente ziekenhuisopnames (EPAR). Experts speculeren dat de patiënten in NYHA klasse IV in de placebo arm mogelijk al te slecht waren voor verdere behandeling en daarom niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor verdere behandeling (expertopinie juli 2020).

Tabel 4: NYHA class-specific CV-related hospitalisation rates, per-cycle probabilities, and mean number of hospitalised days per event for total patients in the tafamidis + BSC arm

NYHA class	Rate per 6 months	Per-cycle probability	Duration (days)	Data Source/Notes
NYHA I	0.1026	1.7%	0.9446	Post-hoc analyses of ATTR-ACT trial CV-hospitalisations – adjusted for exposure time within each NYHA class (censored model)
NYHA II	0.2747	4.5%	2.1520	
NYHA III	0.7668	12.0%	5.7650	
NYHA IV	1.4888	22.0%	9.4370	

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

Tabel 5: NYHA class-specific CV-related hospitalisation rates, per-cycle probabilities, and mean number of hospitalised days per event for total patients in placebo (BSC) arm

NYHA class	Rate per 6 months	Per-cycle probability	Duration (days)	Data Source/Notes
NYHA I	0.3073	5.0%	2.0194	Post-hoc analyses of ATTR-ACT trial CV-hospitalisations – adjusted for exposure time within each NYHA class (censored model)
NYHA II	0.3641	5.9%	3.4015	
NYHA III	0.8081	12.6%	6.6528	
NYHA IV	0.3250	5.3%	1.3000	

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

De afname in 6 MWT is gecorreleerd aan de toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames en lopen parallel aan de uitkomsten in de NYHA klassen

De 6MWT is een bekende voorspeller van overleving bij congestief hartfalen (Ingle et al. 2014).

De paradoxale bevinding van een afname in CV gerelateerde ziekenhuisopnames in NYHA klasse IV patiënten in de placebo groep wordt ook terug gezien in de 6-MWT-kwartielen (Figuur 2). Figuur 2 geeft de vier kwartielen weer van hoever patiënten kunnen lopen in 6 minuten (\geq Q3 langste afstand, \geq 445 m en $<$ Q1 kortste afstand, $<$ 269 m).

De tafamidis data van in alle vier kwartielen van de 6MWT lopen parallel aan de uitkomsten die zijn waargenomen bij de NYHA klassen. In de tafamidis-groep nemen de CV gerelateerde ziekenhuisopnames toe naarmate de ernst van de ziekte toeneemt (= naarmate de patiënt steeds minder ver kan lopen).

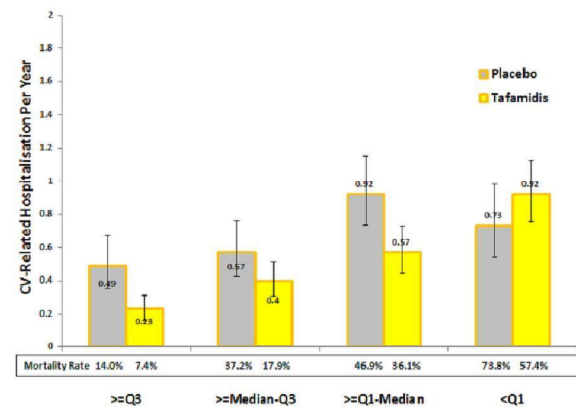
Bij de placebogroep doet dit patroon zich echter alleen voor in de linker drie kwartielgroepen. Het aantal ziekenhuisopnames neemt onverwacht af in het vierde (kortste loopafstand) kwartiel ($<$ Q1). Hier is dus opnieuw te zien dat placebo behandelde patiënten met een grotere ernst van de ziekte (meest rechtse kwartiel) minder CV gerelateerde ziekenhuisopnames hebben vergeleken met placebopatiënten met een minder ernstige ziekte (kwartiel 1-3)

Klinische experts geven aan dat de tafamidis behandelgroep het te verwachten patroon volgt; over het algemeen hebben patiënten die het minst ver kunnen lopen de grootste kans op ziekenhuisopnames en sterfte. De afname in CV gerelateerde ziekenhuisopnames in het eerste kwartiel ($<$ Q1 de patiënten die het minst ver kunnen lopen) in de placebogroep is onverwacht (expertopinie juli 2020).

Het relatief hogere aantal CV gerelateerde ziekenhuisopnames bij met tafamidis behandelde patiënten met baseline NYHA klasse III wordt verklaart door het hogere sterftecijfer in de placebogroep bij de meest ernstig zieke patiënten (Figuur 2 rechter kwartiel, 73.8% vergeleken met 57.4% in tafamidis arm). De tafamidis patiënten leven langer in een periode met ernstige ziekte en meer CV gerelateerde ziekenhuisopnames. Experts speculeren dat een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat de patiënten in NYHA klasse IV in de placebo arm mogelijk al te slecht waren voor verdere behandeling en daarom niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor verdere behandeling (expertopinie juli 2020).

Figuur 2: CV gerelateerde ziekenhuisopnames per 6-MWT Baseline kwartielen

Afkortingen: 6MWT = 6-minute walking test; Q = quartile. Kwartielen van links naar rechts verwijzen naar een slechtere afstand afgelegd op baseline en ernstiger ziektebeeld. (\geq Q3 is het verst, \geq 445 m en Q1 is het minst ver, $<$ 269 m)



4. De beslissing om te starten of stoppen met tafamidis behandeling wordt gebaseerd op het algehele klinische beeld en niet alleen op de NYHA klasse bepaling

De NYHA klasse bepaling is indicatief voor de klinische status van de patiënt. Bij het bepalen of patiënten in aanmerking zouden moeten komen voor behandeling met tafamidis voor ATTR-CM is het belangrijk te realiseren dat patiënten over tijd kunnen variëren in de NYHA classificatie. Klinische experts baseren de behandelbeslissing op het algehele klinische beeld, waar NYHA klasse een onderdeel van is. Wij lichten dit hieronder nader toe.

4.1 NYHA klassen zijn dynamisch

De ATTR-ACT includeerde patiënten met NYHA klassen I-III in de studie waarbij analyses zijn uitgevoerd om de consistentie van het behandel-effect te meten bij verschillende subgroepen zoals patiënten met NYHA klassen I/II of NYHA klasse III op moment van inclusie. Deze analyses presenteren resultaten op cohort niveau. Bij de interpretatie van de gegevens voor individuele patiënten bijvoorbeeld voor de beslissing om al dan niet de behandeling te starten of te stoppen, is het belangrijk om te realiseren dat er in de dagelijkse praktijk variabiliteit zit in de vaststelling van de NYHA klasse bij individuele patiënten. Bij het vaststellen van een NYHA status is er sprake van variabiliteit tussen beoordelaars maar ook per beoordeling.

Klinische experts, literatuur en geobserveerde data geven unaniem aan dat patiënten over tijd kunnen variëren in NYHA klasse. De trend is wel zodanig dat patiënten na verloop van tijd steeds meer verslechteren.

De NYHA klasse is variabel door diuretica gebruik maar ook afhankelijk van bijvoorbeeld het dieet, het weer en de manier waarop de patiënt vragen interpreteert en beantwoordt (NVVC 2010, Taichman 2009, FDA 2012, expertopinie juli 2020). Zo kan het voorkomen dat NYHA klasse III patiënten in een bepaalde tijdspanne naar NYHA klasse II kunnen gaan en ook weer terug naar NYHA klasse III. Dit wordt onderbouwd in onderstaande tabellen, waar de maandelijkse transitie weergegeven worden van de patiënten gebaseerd op de ATTR-ACT studie. Maandelijks zijn er 2-5% van de patiënten die tussen NYHA klasse II en III variëren (tabellen 15 en 16 van het ingediende FE dossier)

Dit geeft aan dat de NYHA classificatie alleen niet geschikt is om te beslissen over starten of stoppen van bepaalde hartfalen behandelingen waaronder tafamidis, aangezien patiënten over tijd kunnen variëren in NYHA klasse. Cardiologen baseren hun beslissing om te starten of te stoppen met de tafamidis behandeling op het algehele klinische beeld van de patiënt, met als indicatie de NYHA klasse, 6-MWT, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames etc. Dit wordt bevestigd door de klinische experts van het Expertisecentrum Amyloidose (GrACE) (expertopinie juli 2020).

	To NYHA I	To NYHA II	To NYHA III	To NYHA IV
From NYHA I	0.803	0.167	0.030	0.000
From NYHA II	0.009	0.945	0.047	0.000
From NYHA III	0.000	0.040	0.936	0.024
From NYHA IV	0.000	0.000	0.000	1.000

Tabel 7. Maandelijkse transitie kansen tussen NYHA klassen in de tafamidis arm (na 48 maanden).

	To NYHA I	To NYHA II	To NYHA III	To NYHA IV
From NYHA I	0.9935	0.0065	0.0000	0.0000
From NYHA II	0.0062	0.9755	0.0168	0.0015
From NYHA III	0.0000	0.0290	0.9710	0.0000
From NYHA IV	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000

4.2 Expert opinie over behandelbeslissing van patiënten met ATTR-CM

Klinische experts (cardiologen) uit de 5 expertise centra hebben in een initiële adviesraad in 2019 (expertopinie 2019 & 2020) aangegeven dat het initiëren of continueren van behandeling niet alleen bepaald wordt door de vastgestelde NYHA klasse maar ook afhankelijk is van het totale klinische beeld.

Om hierover meer duidelijkheid te krijgen heeft Pfizer recent (Juli 2020) opnieuw advies gevraagd aan het Expertisecentrum Amyloidose (GrACE), die al geruime tijd ervaring hebben met het gebruik van tafamidis. Meer duidelijkheid is verkregen over de consequenties van de variabiliteit in de NYHA klasse bepaling en over parameters die gebruikt worden om te beslissen of de behandeling met tafamidis gestart of gestopt moet worden. De door GrACE geaccordeerde expert opinie staat onder de referenties (expertopinie juli 2020) en wordt hieronder samengevat.

Parameters in de dagelijkse praktijk die gebruikt worden om beslissingen over hartfalen/ATTR-CM behandelingen te nemen

De NYHA klasse bepaling is gebaseerd op een uitvraag naar de kortademigheid van de patiënt bij rust en/of normale fysieke inspanning en is niet altijd gecorreleerd aan klinische gegevens. In de dagelijkse praktijk is er variabiliteit tussen beoordelaars maar ook per beoordeling omdat het afhankelijk is van het tijdstip van de bepaling en de klinische status van de patiënt. Daarnaast is het ook een uitkomstmaat die kan variëren in de loop van de tijd door onder andere medicatiegebruik, leefstijl, dieet (zout en vocht inname), temperatuur en andere factoren die de conditie van de patiënt beïnvloeden. Zo is het ook mogelijk dat patiënten verbeteren of verslechteren en daarna weer verbeteren tussen twee meetmomenten. Deze variabiliteit van de NYHA klasse bepaling is onder cardiologen een bekend fenomeen. De trend is wel zodanig dat patiënten na verloop van tijd steeds meer verslechteren. *Behandelbeslissingen worden daarom genomen op basis van het totale klinische beeld en niet op basis van de NYHA klasse*

De experts geven aan dat de NYHA klasse indicatief is maar dat zij de behandelbeslissingen voor hartfalenbehandelingen in het algemeen en ook voor tafamidis nemen op basis van het totale klinische beeld van de patiënt en niet alleen op basis van de NYHA klasse. Onderstaande parameters worden naast NYHA klasse bepaling meegenomen bij het nemen van een behandelbeslissing:

- Nierfunctiestoornis
- Hypotensie

- Aantal ziekenhuisopnames (frequentie en duur)
- Co-morbiditeiten
- Kwaliteit van leven van de patiënt
- Diuretica resistentie (wanneer de patiënt niet meer uitkomt met orale diuretica en over schakelt op IV diuretica)
- Snelheid van achteruitgang/verslechtering van de patiënt

Overige afwegingen

De experts geven aan dat op basis van de resultaten van de ATTR-ACT studie, ze patiënten met op baseline NYHA klassen I/II zullen behandelen met tafamidis. Ook de patiënten die verslechteren naar NYHA klasse III worden doorbehandeld, er is geen harde stop van behandeling voor de overgang van NYHA klasse II naar klasse III. De naar NYHA klasse III verslechterde patiënten hebben in de studie ook bijgedragen aan de resultaten in de baseline NYHA klassen I/II groep. NYHA klasse III patiënten die mobiel zijn en 'gewoon thuis rondlopen' met een redelijke kwaliteit van leven worden doorbehandeld met tafamidis. De experts laten het behandelen bij de NYHA klasse III patiëntengroep afhangen van het totale klinische beeld. Kwaliteit van leven en de hierboven beschreven klinische parameters worden meegewogen in een behandelbeslissing.

Bij patiënten die verder verslechteren met een sterke toename van ziekenhuisopnames en achteruitgang in klinisch beeld wordt de behandeling gestopt. In de regel wordt de behandeling gestopt als een patiënt verslechtert naar NYHA klasse IV (expertopinie 2020).

Expertise centra en protocol voor de behandeling van ATTR-CM

Om gepast gebruik van de zorg rond te organiseren is GrACE samen met 4 andere centra (te weten het UMC Utrecht, Erasmus MC, Maastricht UMC+ en het Catharina ziekenhuis Eindhoven) gevorderd met het opstellen van een protocol voor de organisatie van zorg bij ATTR-CM. Contactpersoon is dr. H.L.A. Nienhuis, coördinator GrACE).

In dit protocol worden afspraken gemaakt over:

- Aanwijzen van behandelcentra naast GrACE, en afspraken over de samenwerking onderling
- Het werken met een indicatiecommissie
- Herkenning en diagnosecriteria
- Criteria voor doorverwijzing naar de expert/behandelcentra
- Plaatsbepaling tafamidis, start-stop criteria en beoordeling van de effectiviteit tijdens de behandeling
- Het opzetten van een Nationaal Amyloïdose patiënten register.

Binnen de samenwerkende groep expertise/behandelcentra is afgesproken om nieuwe patiënten op structurele wijze gezamenlijk te toetsen aan de behandelcriteria zoals die worden opgesteld in een indicatiecommissie.

Conclusie

Bovenstaande ontwikkelingen pleiten ervoor om tafamidis toegankelijk te maken voor patiënten met NYHA klasse I-III en de keuze of de behandeling gestart of gestopt moet worden te laten aan de behandelaar op basis van het klinische beeld van de patiënt volgens een door de beroepsgroep aanvaarde richtlijn.

Deze afweging is ook gemaakt door de EMA die in de SmPC vermeld dat de behandeling van ATTR-CM patiënten dient te worden gestart en gestopt onder toezicht van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met amyloïdose en cardiomyopathie.

5. GRADE methodiek is niet geschikt is voor weesgeneesmiddelen en is te strikt toegepast.

Pfizer is van mening dat het gebruik van GRADE niet geschikt is voor weesgeneesmiddelen en daarnaast ook te strikt is toegepast. De bewijslast is ten onrechte afgewaardeerd en Pfizer is van mening dat er voldoende gegevens zijn om een therapeutische meerwaarde toe te kennen aan tafamidis ten opzichte van placebo op basis van de GRADE methodiek. Daartoe presenteren wij de interpretatie van de GRADE methodiek op de 80 mg data van prof. G. Pappagallo, klinisch epidemioloog en expert op de GRADE methodiek.

5.1 GRADE methodiek zoals toegepast is niet geschikt voor weesgeneesmiddelen

Pfizer is van mening dat het gebruik van GRADE niet geschikt is voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen. Deze mening wordt gedeeld door experts die op het gebied van GRADE-methodologie en het bepalen van kwaliteit van het bewijs in klinische studies expert zijn:

- Volgens onder meer universitaire groepen in Amsterdam (AMC, prof. Hollak) en in Leuven (KU, prof. Simoens) is GRADE niet geschikt om weesgeneesmiddelen te beoordelen omdat dit instrument geen rekening houdt met de methodologische beperkingen van studies met weesgeneesmiddelen (Picavet et al. 2013a, Schuller et al. 2017). De auteurs concluderen dat het nodig is om de bewijslast voor de effectiviteit van weesgeneesmiddelen te verbeteren en dat hiervoor andere beoordelingsmethodes nodig zijn, zoals bijvoorbeeld de COMPASS die specifiek ontwikkeld is voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen (Picavet et al. 2013).
- Volgens Pai et al. kan de GRADE-methode een waarde hebben voor het bepalen van het vertrouwen in de schattingen van het effect omdat de methode formeel en transparant is. Echter, bewijs voor de meest kritische uitkomsten bij zeldzame aandoeningen wordt om een aantal redenen als 'zeer laag' beoordeeld. Het is moeilijk om grote studies uit te voeren bij goed gedefinieerde studiepopulaties bij zeldzame aandoeningen, zoals ook het geval was bij de ATTR-CM populatie in 2012. Volgens de auteurs gebruiken klinici daarom vaak een indirecte vorm van bewijs waarbij ze uitkomsten extrapoleren vanuit een populatie die sommige gemeenschappelijke kenmerken gemeen heeft (Pai et al. 2015), zoals in de ATTR-ACT studie. In de ATTR-ACT studie zijn daarom op advies van de EMA en FDA gepoolde data van de 20 en 80 mg armen gebruikt om de effectiviteit van 80 mg tafamidis te beoordelen. Dit is valide omdat de patiënten karakteristieken van de 20 en 80 mg arm vergelijkbaar zijn.
- Sinds 2017 past de Italiaanse vergoedingsautoriteit AIFA de GRADE-methodologie toe bij de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen. Echter, AIFA erkent dat het toepassen van de GRADE voor weesgeneesmiddelen niet geschikt is in de huidige vorm. Vandaar dat AIFA rekening houdt met de beperkingen van GRADE bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen en zelfs indien de kwaliteit van het klinisch bewijs laag of zeer laag is kan dit niet een argument zijn tot een negatieve beoordeling (Fortinguerra et al. 2020).

Concluderend kan gezegd worden dat op basis van literatuur GRADE niet geschikt is voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen. Indien toch toegepast dan moet er rekening gehouden worden met de beperkingen zoals ook gedaan wordt door de Italiaanse vergoedingsautoriteit AIFA.

5.2 GRADE methodiek is te strikt toegepast

Alhoewel Pfizer van mening is dat de GRADE-methodologie op deze manier niet toegepast zou moeten worden bij een weesgeneesmiddel, is Pfizer daarnaast van mening dat de GRADE systematiek voor de ATTR-ACT studie te strikt is toegepast. In de GRADE beoordeling heeft ZiNL de kwaliteit van het bewijs onterecht lager gewaardeerd (kwalificatie indirect bewijs = "ernstig") omdat de gepoolde data ook data bevatten van de niet geregistreerde 20 mg dosering en omdat in bepaalde exploratieve subgroep analyses sprake zou zijn van significante interactie en effectmodificatie. Ten tweede wordt de nauwkeurigheid van de sterfte ongeacht oorzaak geclassificeerd als ernstig omdat de HR de default grenswaarde van 0,75 en 1,25 overschrijdt. Tot slot wordt er geen aandacht besteed aan het primaire eindpunt van de studie, de Finkelstein-Schoenfeld methode. Hieronder geven wij aan waarom wij van mening zijn dat dit een te strikte GRADE beoordeling is.

5.2.1 Indirect bewijs

Gebruik van gepoolde data

In de GRADE-beoordeling van tafamidis vindt afwaardering naar "ernstig" plaats omdat er sprake zou zijn van ernstige onzekerheid over het indirecte bewijs ten aanzien van alle relevante eindpunten omdat de gepoolde data ook data bevatten van de niet geregistreerde 20 mg dosering.

Dit is ons inziens niet juist omdat de beoordeling van de gepoolde data juist in overleg met de EMA geprespecificeerd is. De keuze van de studieopzet is een goed voorbeeld, voor een studie bij zeldzame aandoeningen met lage patiënten aantallen, om zoveel mogelijk informatie uit een klinische studie te verkrijgen, om zo overbodige klinische studies, zoals dosis-respons studies, te vermijden en toch aan de EMA goedkeuringseisen te kunnen voldoen. Zoals eerder beschreven in sectie 1.1 zijn in 2012 bewust gepoolde data gebruikt waarbij de resultaten van beide onderzoeks-armen met studiemedicatie (tafamidis 20 en 80 mg) zijn samengevoegd.

Significante interactie en effectmodificatie en het ontbreken van dosis effect relatie

Een tweede reden die aangedragen wordt waarom indirect bewijs is geclassificeerd als "ernstig" is dat er in bepaalde exploratieve subgroep analyses sprake zou zijn van significante interactie en effectmodificatie. Aangezien de p-waarden voor interactie boven de 0,05 (80 mg en gepoolde data) liggen voor totale mortaliteit tussen de subgroepen TTR genotypes wtATTR-CM en mATTR-CM en de subgroepen baseline NYHA klassen I/II en III is er geen sprake van interactie op de belangrijkste uitkomstmaat van de studie. Dit wordt ook bevestigd door de overlappende betrouwbaarheidsintervallen. De genoemde significante interactie in de subgroep analyses betreft alleen de interactie tussen de CV gerelateerde ziekenhuisopnames van NYHA klassen baseline NYHA klassen I/II vs. NYHA klasse baseline NYHA klasse III ($p < 0.001$). Zoals al beschreven in sectie 3.3.3 is de toename in CV gerelateerde ziekenhuisopnames van de tafamidis behandelende patiënten die met NYHA klasse III zijn geïncludeerd te verklaren door een onverwachte bevinding in de placebo-arm en een langere overleving waarbij CV gerelateerde ziekenhuisopnames met name bij NYHA klasse IV patiënten optreden. Wanneer er gekeken wordt naar de CV gerelateerde ziekenhuisopnames en de bijbehorende NYHA klasse gemeten ten tijde van de opname dan is het zichtbaar dat tafamidis alleen in NYHA klasse IV tot een toename leidt ten opzichte van

placebo. Waarbij het opvallend is dat placebo patiënten erg weinig opnames hebben wanneer ze eenmaal NYHA klasse IV zijn geworden.

Daarnaast zijn er twijfels over de consistentie van de gunstige effecten omdat er een dosis effect relatie ontbreekt. Zoals ook al verder toegelicht is in sectie 1.2. was de duur van de ATTR-ACT studie, 30 maanden, te kort om een significant verschil waar te nemen tussen de behandelarm van 20 mg en 80 mg. In de in sectie 3.1 gepresenteerde lange termijn data is een significante dosis-effect relatie na een mediane follow-up van 51 maanden waar te nemen (HR 0.70). Hierdoor valt de grond om af te waarden op basis van het ontbreken van een dosis effect relatie en de aanwezigheid van significante interactie en effectmodificatie ons inziens weg.

Tot slot is er in de beoordeling, om toch specifieke data over de 80 mg te kunnen verkrijgen, gebruik gemaakt van het klinisch studierapport. Uw kritiek daarop is dat dit rapport geen peer review proces zou hebben doorlopen, zoals wel het geval is bij het New Engl J Med artikel. Het is niet juist om te veronderstellen dat de peer reviewers van de New Engl J Med alleen het tijdschriftartikel kritisch hebben beoordeeld zonder daarbij het onderliggende onderzoeksrapport in hun beoordeling te hebben betrokken. Het is standaardprocedure om ook de onderliggende data van het onderzoeksrapport bij de beoordeling te betrekken. Daarnaast hebben de registratieautoriteiten EMA en FDA het onderzoeksrapport kritisch gereviewed in de EMA en FDA beoordelingsprocedure.

Conclusie indirect bewijs

Concluderend verzoeken we om het oordeel over de indirectheid van het bewijs ten aanzien van de eindpunten aan te passen van 'ernstig' naar 'niet ernstig'. Afwaardering van de score naar "ernstig" door het gebruik van de gepoolde data is ons inziens niet juist. Daarnaast is er geen significante interactie op het belangrijkste eindpunt, kan de significante interactie voor de CV hospitalisatie in baseline NYHA klasse III verklaard worden en is er een de dosis effect relatie wanneer er naar de lange termijn data wordt gekeken.

5.2.2 Onnauwkeurigheid door overschrijding HR grenswaarde 0,75 tot 1,25

In de GRADE-beoordeling van tafamidis vindt afwaardering plaats omdat het "ernstig" zou zijn dat de HR van het eindpunt totale sterfte de default grenswaarde van 0,75 en 1,25 overschrijdt. Wij hebben aangenomen dat hier bedoeld wordt dat het betrouwbaarheidsinterval van de HR van de totale sterfte ongeacht de oorzaak (HR 0.70 (95% CI: 0.51 tot 0.96)) de default arbitraire grenswaarde (0,525 tot 0,875) overschrijdt.

Pfizer vindt het niet gepast dat voor een objectieve, harde en finale uitkomstmaat van totale sterfte een arbitraire standaard klinische relevantiegrens wordt gehanteerd. Als reden hiervoor wordt genoemd dat er voor deze uitkomstmaat bij deze aandoening geen MCID is vastgesteld. Wij hebben hierbij de volgende bedenkingen:

- In algemene zin valt te begrijpen dat de MCID van een bepaalde uitkomstmaat afhankelijk kan zijn van de aandoening waarbij het effect wordt onderzocht. Echter, bij een uitkomstmaat als totale sterfte kan de klinische relevantie niet afhankelijk zijn van de onderliggende aandoening, maar hoogstens van het absolute risico op overlijden bij de betreffende indicatie. In het concept beoordelingsrapport is opgenomen dat een patiënt met mATTR-CM zonder behandeling gemiddeld 2 tot 3 jaar (mediane overleving 25,6 maanden) na diagnose overlijdt. Voor wtATTR-CM is de gemiddelde progressie tot de

dood korter dan 5 jaar (mediane overleving 43,0 maanden). Bij een gemiddelde overleving zonder tafamidis behandeling van slechts enkele jaren is het absolute sterfterisico van deze aandoening ruim voldoende hoog om geen twijfel te hebben over de klinische relevantie van het voorkómen van overlijden.

- Meer fundamenteel is de observatie dat het concept beoordelingsrapport stelt gebruik te moeten maken van een default-waarde voor een CI van 0,75 om de minimale klinische relevantie van een effect op mortaliteit te beoordelen. Het hanteren van een default-waarde voor de minimale klinische relevantie omdat er geen MCID voor mortaliteit is vastgesteld, gaat voorbij aan het feit dat er geen enkele twijfel kan zijn over de klinische relevantie van het voorkómen van overlijden. Elke patiënt die niet overlijdt betekent toch overlevingswinst die per definitie klinisch relevant is? Of dit effect statistisch significant en groot genoeg is om ook tot een aanbeveling voor toepassing over te gaan is natuurlijk een tweede en dit is ook afhankelijk van andere factoren, in het bijzonder de bijwerkingen. Echter tafamidis heeft een zeer mild bijwerkingen profiel en daarnaast een significant en klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven en functionele capaciteit en daarom is verbetering van de algehele overleving klinisch relevant.
- Ondanks dat de ATTR-ACT-studie niet gepowered was op het eindpunt totale sterfte, kan er geen twijfel zijn over de klinische relevantie van een relatieve afname van de mortaliteit met 30% na 30 maanden. Het in de studie waargenomen absolute verschil in % overlijden bedroeg 13,4% over 30 maanden overeenkomend met een NNT van 8, zie sectie 2.3. Met andere woorden van elke 100 met tafamidis behandelde patiënten zijn er na 2,5 jaar 13 (!) patiënten meer in leven dan zonder behandeling met tafamidis. De EPAR (pag. 90) stelt over dit effect dan ook terecht: *'Aangezien er momenteel geen geregistreerde specifieke farmacologische behandelingen zijn voor ATTR-CM, een uiteindelijk dodelijke ziekte, bestaat er een aanzienlijke onvervulde medische behoefte aan een effectieve en veilige behandeling om de progressie van de ziekte te vertragen en de uitkomsten voor de patiënt te verbeteren. In deze context is studie B3461028 de eerste fase 3-studie die een vermindering aantoont van mortaliteit ongeacht oorzaak en cardiovasculaire ziekenhuisopnames bij een geselecteerde populatie van patiënten met ATTR-CM. De vermindering van totale sterfte op maand 30 en de frequentie van cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames per jaar kan als van het grootste belang worden beschouwd.'*
- Tot slot is het niet gepast om bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen te downgraden voor de breedte van het betrouwbaarheidsinterval. Bij weesgeneesmiddelen is immers per definitie sprake van relatief kleine patiënten populaties, dus relatief brede betrouwbaarheidsintervallen. Vergelijk dit met de beoordeling van de oncolytics met behulp van de PASKWIL-criteria waaraan ook gerefereerd wordt om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen. Een statistisch significante verlenging van de surrogaatuitkomst 'progressievrije overleving' met een HR <0,70 is voldoende voor een positief oordeel (PASKWIL). Beoordeling van de 'onnauwkeurigheid' van de uitkomst vindt niet plaats, terwijl zelfs een harde uitkomst, namelijk verbetering van de algehele overleving, zoals in ATTR-ACT, niet vereist is voor een positief oordeel.

Concluderend verzoeken we u om in het licht van de ernst en de zeldzaamheid van ATTR-CM het oordeel over de onnauwkeurigheid ten aanzien van de uitkomst totale sterfte ongeacht oorzaak aan te passen van 'ernstig' naar 'niet van toepassing'. Tevens verzoeken wij u om de conclusie *'Het is onduidelijk of een behandeling met tafamidis leidt tot minder kans op sterfte t.o.v. placebo bij patiënten met ATTR-CM. Het effect is onzeker.'*

overeenkomstig aan te passen en de overtuigend bewezen effectiviteit ook als zodanig te benoemen.

5.2.3 Primaire eindpunt (FS methode) is niet meegenomen in de GRADE-beoordeling

In de ATTR-ACT studie is de primaire uitkomstmaat een gecombineerd eindpunt van 1) mortaliteit ongeacht de oorzaak én 2) frequentie van cardiovasculaire gerelateerde ziekenhuisopnames, geanalyseerd volgens de methode van Finkelstein-Schoenfeld. Helaas is dit primaire eindpunt niet meegenomen in de GRADE-beoordeling. Wij willen u verzoeken om de primaire uitkomstmaat, de Finkelstein-Schoenfeld methode, wel mee te nemen in de GRADE analyse.

5.3 Toepassing GRADE methodiek op de 80 mg data

Pfizer is van mening dat de gepoolde data representatief zijn voor de 80 mg dosering en de GRADE daarom ook toegepast moet worden op de gepoolde data met de hierboven beschreven voorgestelde aanpassingen.

Echter in het concept FT rapport worden de conclusies mede gebaseerd op de interpretatie van de 80 mg subgroep data. In dat geval dient GRADE te worden toegepast op de 80 mg dataset. Ondanks dat de studie hierop niet gepowerd was, is ook duidelijk een consistente effectiviteit aangetoond voor de primaire en secundaire eindpunten voor tafamidis 80 mg. (zie bijlage 1)

In tabel 7 geven wij de GRADE score ingevuld op basis van alleen de 80 mg data t.o.v. placebo weer. Deze is opgesteld door professor G. Pappagallo, klinisch epidemioloog en expert op systematische beoordelingen van wetenschappelijke literatuur met geavanceerde kennis van de GRADE methodiek voor het opstellen van op bewezen gebaseerde richtlijnen.

In een eerdere email correspondentie die met het ZiNL is geweest werd er gewezen op het feit dat de GRADE score voor alleen de 80 mg data t.o.v. placebo zou leiden tot een afwaardering naar "ernstig" omdat er sprake zou zijn van subgroep analyses met grote heterogeniteit en inconsistentie. Dit lijkt Pfizer niet terecht.

Er is geen sprake van klinische heterogeniteit aangezien de baseline karakteristieken (diagnose en in- en exclusiecriteria) tussen de placebo- en de 80 mg tafamidis-arm vergelijkbaar waren en ook de duur van de behandeling en de adjuvante cardiale behandeling kwamen overeen. Daarnaast is er ook van statistische heterogeniteit geen sprake bij deze sub analyse. De betrouwbaarheidsintervallen van zowel de 20 mg als de 80 mg als de pooled tafamidis groep overlappen elkaar (zie Maurer 2018; figuur 3). Daarnaast is inconsistentie (I^2) hier niet van toepassing aangezien het om een subgroep analyse gaat uit dezelfde studie.

Tabel 7: GRADE methodiek op de 80 mg data

Author(s): G. Pappagallo
Question: Tafamidis 80mg compared to placebo for wild type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM).
Setting: RCT
Bibliography: Maurer MS, et al. N Engl J Med 2018; 379:1007-1016 & Full Clinical Study Report, Protocol B3461026, August 28, 2018

Certainty assessment								N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tafamidis	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Hierarchical combination of All-cause Mortality and Frequency of CV-related Hospitalizations at 30 months (assessed with: Finkelstein-Schoenfeld method)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none ^d	Patients alive at 30 months: 122/176 (tafamidis) vs 101/177 (placebo). Average CV-related hospitalizations among those alive at month 30 ^e : 0.309 (tafamidis) vs 0.455 (placebo) per patient/year. Win ratio: 1.64 (95%CI:1.18 to 2.27), with Finkelstein-Schoenfeld P value = 0.003 ^f				⊕⊕⊕⊕	CRITICAL	
All-cause Mortality (assessed with: Kaplan-Meier product limit method)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^g	none ^d	176 patients	177 patients	HR 0.69 (0.49 to 0.98)	11 fewer per 100 (from 19 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANT	
							-	42.9%			MODERATE		
Frequency of CV-related Hospitalizations per year (assessed with: Poisson regression analysis^g)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none ^d	Average CV-related hospitalizations among those alive at month 30: 0.491 (tafamidis) vs 0.702 (placebo) per patient/year. Relative Risk Ratio: 0.699 (95%CI 0.572 to 0.866)				⊕⊕⊕⊕	IMPORTANT	
											HIGH		
Change from baseline to month 30 in the distance walked during 6-minute walk test (6MWT) (assessed with: mixed model, repeated measures analysis of covariance)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none ^d	176	177	-	LS mean difference from placebo 76.77 meters higher (55.99 higher to 95.55 higher)	⊕⊕⊕⊕	CRITICAL	
											HIGH		
Change from baseline to month 30 in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Over Summary (OS) score (assessed with: mixed model, repeated measures analysis of covariance)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none ^d	176	177	-	LS mean difference from placebo 13.48 points higher (9.16 higher to 17.82 higher)	⊕⊕⊕⊕	CRITICAL	
											HIGH		
TEAE leading to Discontinuation of Treatment (assessed with: cumulative incidence)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none ^d	1/176 (0.6%)	2/177 (1.1%)	RR 0.50 (0.05 to 5.49)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕	CRITICAL	
											HIGH		

a. double-blind design
b. a single study
c. 95%CI of win ratio estimate (number of pairs of treated-patient "wins" divided by number of pairs of placebo patient "wins") consistent with a unique recommendation
d. subject's number of CV-related hospitalizations / duration of study in years
e. probability that all-cause mortality and frequency of CV-related hospitalizations are not different between Tafamidis and placebo treatment groups
f. absolute effect 95%CI consistent with both relevant efficacy and no effect
g. with treatment: TTR Genotype (variant and wild-type), NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration
h. relative effect 95%CI consistent with a unique recommendation
i. absolute effect 95%CI consistent with a unique recommendation
j. absolute effect 95%CI consistent with a moderate benefit (Spertus J, et al. Am Heart J 2005;150:707-15)
k. very low cumulative incidence, may not be downgraded
l. absolute calculation manually performed (RevMan 5.3) due to the low incidence of observed effects

6. Conclusies EMA, FDA en andere vergoedingsinstanties

De therapeutische waarde van tafamidis in de onderzochte studie populatie wordt onderschreven door de markttoelating autoriteiten maar ook door de Canadese vergoedingsinstantie. De resultaten van de ATTR-ACT geven een zodanig vertrouwen dat tafamidis is toegelaten tot de markt en vergoed in meerdere landen.

6.1 Tafamidis is door zowel de EMA als de FDA goedgekeurd voor de behandeling van ATTR-CM ongeacht de NYHA klasse

In mei 2019 is tafamidis al goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van cardiomyopathie voor wild type of erfelijke transthyretine gemedieerde amyloïdose bij volwassenen om sterfte en CV gerelateerde ziekenhuisopname te verminderen. In februari 2020 is ook de CHMP akkoord en geeft de EC goedkeuring aan tafamidis 61 mg voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie. Beide registratieautoriteiten maken geen onderscheid in NYHA klassen, en zijn het eens over het positieve benefit risk ratio van tafamidis voor de gehele populatie. Ook de EMA geeft aan dat de beslissing om de behandeling te starten of te stoppen moet worden genomen door een cardioloog met expertise (EPAR).

6.2 Tafamidis heeft onder andere een vergoeding gekregen in Canada voor de behandeling van ATTR-CM NYHA klasse I-III

De Canadese autoriteit (CADTH) heeft tafamidis 61 mg goedkeuring gegeven op basis van de therapeutische meerwaarde van 80 mg tafamidis ten opzichte van placebo op totale sterfte, CV gerelateerde ziekenhuisopnames en de andere klinische relevante punten; kwaliteit van leven en de functionele capaciteit. CADTH geeft ook aan, net zoals Pfizer, dat de behandeling van ATTR-CM patiënten onder toezicht van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met amyloïdose en cardiomyopathie moet gebeuren. Daarnaast vindt CADTH dat de meerwaarde van behandeling van NYHA klasse IV patiënten niet wordt aangetoond en dat daarom patiënten niet meer behandeld moeten worden wanneer ze in NYHA klasse IV terecht komen (CADTH recommendation).

7. Samenvatting en conclusie

Het ZiNL heeft in het concept FT rapport geconcludeerd dat op basis van onzekerheden in de gunstige effecten het niet mogelijk is om tafamidis een meerwaarde toe te kennen ten opzichte van placebo.

Voor het nemen van een beslissing over de vergoeding van tafamidis is het belangrijk om in overweging te nemen dat ATTR-CM een levensbedreigende ziekte is. Onbehandeld bedraagt de mediane overleving voor de erfelijke vorm 2.1 tot 3.7 jaar, voor de wildtype vorm 3.1 tot 6.3 jaar. De levensverwachting ligt lager dan voor de algemene populatie en veel voorkomende vormen van kanker en hartfalen in het algemeen.

Naast tafamidis is er momenteel geen andere specifieke medicamenteuze behandelingen geregistreerd of beschikbaar voor de behandeling van ATTR-CM. Er is zelfs nog van geen enkele behandeling tot op heden overtuigend aangetoond dat deze de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met diastolisch hartfalen vermindert (NHG standaard hartfalen). Er bestaat daarom een grote on vervulde behoefte aan een effectieve en veilige therapie die de ziekteprogressie vermindert en resulteert in een verbeterde kwaliteit van leven.

In dit document heeft Pfizer de bezwaren van het ZiNL die leiden tot de minderwaarde conclusie weggenomen:

- ZiNL stelt dat het niet valide is om gepoolde data (20 en 80 mg) voor de primaire en secundaire uitkomstmaten te gebruiken omdat de geregistreerde indicatie de 61 mg dosering is (bio-equivalent aan de 80mg). EMA en FDA hebben echter geadviseerd om de gepoolde resultaten van tafamidis (20 mg en 80 mg) te gebruiken voor de primaire analyse en zijn akkoord gegaan met een opzet waarbij significantie voor subgroepen niet noodzakelijk was. Daarnaast worden de gepoolde data (20 en 80 mg samen) grotendeels bepaald door de 80 mg dosering (randomisatie 2:1 voor dosering 80 mg en 20 mg) en zijn er tijdens de initiële follow-up van 30 maanden geen significant verschillen tussen de uitkomsten voor de 20 en 80 mg. Het is daarom valide om de gepoolde (20 en 80mg) data te gebruiken om de effectiviteit van tafamidis aan te tonen.
- ZiNL heeft twijfels over de klinische relevantie van bepaalde uitkomsten en gebruikt de CV sterfte als belangrijke parameter om conclusies op te baseren. Onze keuze om totale sterfte te presenteren als belangrijkste uitkomstmaat is conform de EMA richtlijn voor het uitvoeren van onderzoek naar de effectiviteit van chronisch hartfalen producten en klinisch relevant. De afname in totale sterfte leidt tot een NNT van 6,3, die beduidend lager is dan voor andere hartfalen geneesmiddelen. Tevens resulteert tafamidis behandeling in een vermindering in afname van kwaliteit van leven (KCCQ-OS en EQ-5D-3L) en mobiliteit (6 MWT) die beiden groter zijn dan de MCID voor deze uitkomstmaten. Wij concluderen dat tafamidis een therapeutische en klinisch relevante meerwaarde heeft in de totale studie populatie en in de NYHA klassen I-III.
- ZiNL twijfelt over de consistentie van de resultaten door het ontbreken van een dosis effect relatie en doordat er sprake is van significante interactie en effectmodificatie (voor de CV hospitalisatie in de baseline NYHA klasse III subgroep). De LTE studie laat zien dat er een dosis effect relatie tussen de 20 mg en 80 mg behandelarmen is. Er wordt geen significante interactie op de belangrijkste uitkomstmaat totale sterfte gezien. De

waargenomen interactie tussen de baseline NYHA klassen I/II en baseline NYHA klasse III subpopulaties voor de CV gerelateerde ziekenhuisopnames is inderdaad significant. De verhoogde CV gerelateerde ziekenhuisopnames in baseline NYHA III kan veroorzaakt zijn door het hoge aantal opnames die gezien worden bij patiënten die met NYHA IV zijn opgenomen. Deze hogere frequentie van CV gerelateerde ziekenhuisopnames kan volgens de EPAR worden toegeschreven aan de langere overleving van patiënten met een voortgeschreden NYHA die worden behandeld met tafamidis.

- Tot slot twijfelt ZiNL aan de klinische relevantie van tafamidis voor de behandeling van patiënten met baseline NYHA klasse III. Wij tonen aan dat zowel de resultaten van tafamidis behandeling van op baseline NYHA klassen I/II gestarte patiënten en de vanuit deze groep verslechterde NYHA klasse III patiënten klinisch relevant is. Immers de naar NYHA klasse III verslechterde patiënten hebben in de studie ook bijgedragen aan de resultaten in de baseline NYHA klassen I/II groep. Daarnaast tonen wij aan dat de tafamidis behandeling van baseline gestarte NYHA klasse III patiënten, alhoewel niet altijd significant, wel degelijk klinisch relevant is. Zeker in het licht van het feit dat er voor deze patiënten geen behandelalternatieven zijn en er een hoge sterfte is. De HR voor totale sterfte neemt af van 0.84 na 30 maanden naar 0.67 na 51 maanden. Gezien deze verdere afname in totale sterfte tussen 30 en 51 maanden geeft dit vertrouwen dat na een langere follow-up een significant effect wordt gezien.

Het ZiNL gebruikt in de beoordeling van het weesgeneesmiddel tafamidis de GRADE systematiek. Wij onderbouwen dat de GRADE methodiek niet geschikt is voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen en bovendien te strikt wordt toegepast. Er is ons inziens geen sprake van indirect bewijs. De beoordeling van de gepoolde (20 en 80mg) data is juist vooraf met de EMA overeengekomen, en kan daardoor worden gebruikt als primaire data.

Er vindt afwaardering plaats omdat het "ernstig" zou zijn dat de HR van het eindpunt totale sterfte de default grenswaarde van 0,75 en 1,25 overschrijdt. Pfizer vindt het niet gepast dat voor een objectieve, harde en finale uitkomstmaat van totale sterfte een arbitraire standaard klinische relevantiegrens wordt gehanteerd. Bij een gemiddelde overleving zonder tafamidis behandeling van slechts enkele jaren is het number needed to treat van 8 om sterfte te voorkomen bij ATTR-CM zo laag dat er geen twijfel is over de klinische relevantie.

Tot slot geven klinisch experts aan dat de NYHA klasse bepaling is gebaseerd op een uitvraag naar de kortademigheid van de patiënt bij rust en/of normale fysieke inspanning, die niet altijd is gecorreleerd aan klinische gegevens. De experts geven aan dat de NYHA klasse indicatief is maar dat zij de behandelbeslissingen voor hartfalenbehandelingen in het algemeen - en ook voor tafamidis - nemen op basis van het totale klinische beeld van de patiënt. Juist om gepast gebruik van de zorg rond de ATTR-CM behandeling te organiseren is het GrACE expertise centrum gevorderd met het opstellen van een protocol voor de organisatie van zorg bij ATTR-CM. Binnen de samenwerkende groep expertise/behandelcentra is afgesproken om nieuwe patiënten op structurele wijze gezamenlijk te toetsen aan de behandelcriteria zoals die worden opgesteld in een indicatiecommissie. Pfizer onderschrijft dat de behandeling van ATTR-CM patiënten dient te worden gestart en gestopt onder toezicht van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met amyloïdose en cardiomyopathie.

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd

Bovenstaande ontwikkelingen pleiten ervoor om tafamidis toegankelijk te maken en te vergoeden voor patiënten met NYHA klassen I-III en de keuze of de behandeling gestart of gestopt moet worden te laten aan de aan de behandelaar op basis van het klinische beeld van de patiënt volgens een door de beroepsgroep aanvaarde richtlijn.

Er wordt vergoeding aangevraagd door plaatsing op lijst 1B voor:

Behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie NYHA klassen I-III

Pfizer stelt voor om voorwaarden op te nemen in bijlage 2.

Tafamidis dient gebruikt te worden overeenkomstig de richtlijn die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard.

Referenties:

- Bae E, Choi S, Lee H et al. Validity of EQ-5D utility index and minimal clinically important difference estimation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2020 Mar 23;20(1):73
- Butler J, Khan MS, Mori C et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr 2.
- CADTH, Final Recommendation February 20, 2020
- Cho Y, Baranczak A, Helmke S, Teruya S, Horn EM, Maurer MS, Kelly JW. Personalized medicine approach for optimizing the dose of tafamidis to potentially ameliorate wild-type transthyretin amyloidosis (cardiomyopathy). *Amyloid.* 2015;22:175–180.
- EMA 2013 scientific advice, 30 May 2013
- EMA 2017. www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure
- EMA 2020. Orphan maintenance assessment report Vyndaqel (tafamidis), 17 February 2020
- EPAR, CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and variation of marketing authorization of Vyndaqel, 12th December 2019
- ESC abstract, Damy et al. Tafamidis 80 mg demonstrates a significant survival benefit over tafamidis 20 mg in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, ESC heart failure congress June 2020
- Expertopinie 2019 & 2020, individuele expertbijeenkomsten met klinische en gezondheids-economische experts. Individuele bijeenkomsten, bestaande uit vijf klinische experts uit drie academische centra (Groningen, Utrecht, Rotterdam) en een gezondheidseconoom (Groningen). Zie details over individuele meetings in dit verslag.
- Expertopinie juli 2020, individuele expertbijeenkomsten, met klinische experts. Groepsbijeenkomsten met verschillende klinische experts uit drie academische centra (Groningen, Utrecht, Rotterdam)
- FDA correspondentie, SPA Letter, April 2013
- FDA notulen, 28 March 2012
- FDA SPA overeenkomst, 3 oktober 2013
- Fortinguerra F, Tafuri G, Trotta F, Addis A. Using GRADE methodology to assess innovation of new medicinal products in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jan;86(1):93-105
- Grogan et al Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Col Cardiol* 2016 vol. 68, no. 10, 1014-20
- Ingle L, Cleland JG and Clark AL. The Long-Term Prognostic Significance of 6-Minute Walk Test Distance in Patients with Chronic Heart Failure. *BioMed Research International.* 2014:505969

Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, Quyyumi AA, Aarts J, Falk RH. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail.* 2015;8:519–526.

Maurer MS, Elliot 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(6):e003815.

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.

NVVC 2010, www.nvvc.nl/Richtlijnen/MDR_Hartfalen_definitieve_versie_7juni2010.pdf

NHG standaard hartfalen 2010, <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen>

Pai M, Iorio A, Meerpohl J. et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices. *Rare Diseases* 2015;3:1.

PASKWIL, www.nvmo.org/over-de-adviezen/

Picavet E, Cassiman D, Aertgeert B, Siemoens S. Development and validation of COMPASS: clinical evidence of orphan medicinal products – an assessment tool. *Orph J of Rare Dis.* 2013;8:157.

Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Siemoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products a cause for concern? *Orph J Rare Dis.* 2013a;8:164.

Pfizer Clinical Study Report 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), 28 August 2018.

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, July 2020.

Schuller Y, Hollak CE, Gispens-de Wied CC, Stoyanova-Beninska V, Biegstraaten M. Factors contributing to the efficacy-effectiveness gap in the case of orphan drugs for metabolic diseases. *Drugs.* 2017; 77:1461–1472.

Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;84(7): 586-592

Zorginstituut 2013, Ivabradine (Procoralan) bij chronisch hartfalen NYHA-klasse II-IV met systolische dysfunctie.

Zorginstituut 2016, Sacubitril-valsartan (Entresto) bij symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.