



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021049169

Datum 13 januari 2022
Betreft GVS-advies volanesorsen (Wayliva®)

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2021049169

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 8 november 2021 (CIBG-21-02768) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product volanesorsen (Wayliva®) onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Volanesorsen (Wayliva®) is geïndiceerd als aanvulling op het dieet voor de behandeling van volwassen patiënten met genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. Volanesorsen is beschikbaar als voorgevulde spuit met 300 mg volanesorsen natrium overeenkomend met 285 mg volanesorsen in een oplossing van 1,5 ml. De aanbevolen startdosis volanesorsen is 285 mg, eenmaal per week subcutaan geïnjecteerd gedurende drie maanden. Na deze drie maanden moet de frequentie van de dosis worden verlaagd naar 285 mg elke twee weken.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het middel onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Volanesorsen (Wayliva®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat volanesorsen (Wayliva®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis en bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Budget impact analyse

Behandeling met volanesorsen kost €358.400 per patiënt in het eerste jaar van de behandeling en €291.200 per patiënt in vervolgjaren. Rekening houdend met de aannames omtrent de patiëntaantallen, marktpenetratie en behandelduur bedraagt de verwachte budgetimpact van volanesorsen €2,7-4,0 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 januari 2022

Onze referentie
2021049169

Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse. Dat komt vooral door het zeer beperkte aantal patiënten. Tegelijkertijd signaleert het Zorginstituut dat de jaarlijks terugkerende kosten per patiënt hoog zijn. Dit is daarom zeker een casus om in gedachten te houden bij een toekomstige evaluatie van de criteria voor de uitvoering van een farmaco-economische analyse.

Advies

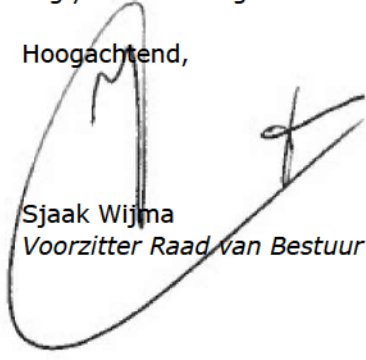
Het Zorginstituut adviseert u op grond van bovenstaande overwegingen volanesorsen (Waylivra®) op te nemen op bijlage 1B.

Indien de toepassing van volanesorsen (Waylivra®) wordt opgenomen in het verzekerde pakket adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarden:

Voorwaarde volanesorsen (Waylivra®):

Uitsluitend voor een verzekerde vanaf 18 jaar als aanvulling op het dieet voor de behandeling van genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport volanesorsen (Waylivra®)

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

Datum 15 november 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021024766
Volgnummer	2021044618
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris WAR-CG LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Volanesorsen (Waylivra®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—11

4 Conclusie plaatsing in GVS—13

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 8 november 2021 verzoekt de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel volanesorsen (Waylivra®).

1.1 Volanesorsen (Waylivra®)

Samenstelling

Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg volanesorsen natrium overeenkomend met 285 mg volanesorsen in een oplossing van 1,5 ml.^[1] Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit.

Geregistreerde indicatie

Volanesorsen als aanvulling op het dieet is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was.^[1]

Dosering

De aanbevolen startdosis is 285 mg in 1,5 ml, eenmaal per week subcutaan geïnjecteerd gedurende drie maanden. Na deze drie maanden moet de frequentie van de dosis worden verlaagd naar 285 mg elke twee weken.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) besproken in de vergadering van 22 november 2021.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Volgens de FMS-richtlijn *Erfelijke dyslipidemie in de 2^e en 3^e lijn (2018)* is er geen effectieve medicamenteuze behandelingsoptie beschikbaar voor de behandeling van patiënten met FCS. De best ondersteunende zorg is gericht op de preventie van acute pancreatitis en bestaat uit het verlagen van plasmatriglyceriden middels vetarm dieet (MCT-dieet) en behandeling met een fibraat (op proef).^[2]

Conclusie: Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'familiaal chylomicronemiesyndroom (FCS)'.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**
Volanesorsen (Waylivra®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1A**
Op grond van bovenstaande kan volanesorsen (Waylivra®) niet worden geplaatst op bijlage 1A.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten

Behandeling met volanesorsen gedurende 3 of 6 maanden leidt in vergelijking met best ondersteunende zorg tot klinisch relevant meer responders met een triglyceridenconcentratie <10 mmol/l.^[3] Het is aannemelijk dat daarmee de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis kleiner wordt. Het effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis is echter nog niet aangetoond.^[3]

Bij een behandelduur van 12 maanden is het onzeker of volanesorsen kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel. Het gevonden effect is wel statistisch significant.^[3] Het verminderde effect op de lange termijn lijkt te maken te hebben met dosisverlagingen, tussentijdse dosisonderbrekingen en staken van de behandeling die nodig zijn vanwege het optreden van het ongunstige effect trombocytopenie.

Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten waren een verminderd aantal trombocyten en reacties op de injectieplaats. De meeste lokale huidreacties waren mild, geen waren ernstig en losten meestal vanzelf op. Een verminderd aantal trombocyten was de oorzaak van de ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten in de volanesorsen-arm van de registratiestudie. Daarnaast was een verminderd aantal trombocyten de meest voorkomende reden voor patiënten om de behandeling met volanesorsen te staken.^[3]

Een risico van trombocytopenie is het ontstaan van ernstige bloedingen. Deze traden in de registratiestudie en ondersteunende studies niet op. Hoe groot het risico op ernstige bloedingen in de klinische praktijk zal zijn, is niet vast te stellen.^[4] Daarom is een intensief monitoringsprogramma verplicht gesteld waarbij bloedplaatjes ieder 2 weken, of indien nodig vaker, worden geteld bij patiënten. De uitkomst van deze telling kan, afhankelijk van de hoogte van de bloedplaatjesaantallen, leiden tot tijdelijke pauzering of permanente staking van de behandeling.^[1]

Bij gebruik van volanesorsen staakten opvallend veel patiënten vrijwillig de behandeling. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door het intensieve monitoringsprogramma dat frequente bloedplaatjescontroles, dosisaanpassingen en dosisonderbrekingen met zich meebrengt.^[4] Dit verkleint het gebruiksgemak en dit heeft gevolgen voor de therapietrouw. Ondanks dat FCS-patiënten vanwege de impact van de ziekte op de kwaliteit van leven waarschijnlijk sterk gemotiveerd zijn, bemoeilijkt dit het langdurig gebruik van volanesorsen.

Onzekerheden

- De toegepaste dosering in de registratiestudie (APPROACH) is hoger dan de geregistreerde dosering (285 mg volanesorsen/week in de studie vs. 285 mg volanesorsen/week gedurende de eerste 3 maanden gevolgd door 285 mg/2 weken).^[3, 4] Daardoor zullen de (on)gunstige effecten in de klinische praktijk waarschijnlijk lager uitvallen;
- Een effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van

- acute pancreatitis is (nog) niet aangetoond.
- Het optreden van ernstige trombocytopenie is onvoorspelbaar. Daarom is een intensief monitoringsprogramma noodzakelijk om volanesorsen veilig te kunnen toepassen. Daarbij kunnen tussentijdse dosisaanpassingen en/of dosisonderbrekingen noodzakelijk zijn^[1], wat eveneens de gunstige effecten van volanesorsen kan beïnvloeden;
- Het optreden van trombocytopenie en het intensieve monitoringsprogramma waren redenen voor patiënten in de studies, om ondanks de ernst van de aandoening, de behandeling vrijwillig te staken.^[3] Een deel van de patiënten zal om die reden niet in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken.

Argumenten voor opname in het basispakket

- Er zijn aanwijzingen dat volanesorsen in het geregistreerde, lagere doseringsschema de triglyceridenspiegel nog steeds klinisch relevant verlaagt, alhoewel minder uitgesproken^[4, 5];
- FCS is een ernstige aandoening waarbij acute pancreatitis het meest significante risico is. Om een klinisch relevant effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis aan te tonen zijn studies met grotere patiëntaantallen (N=478 patiënten bij de studieduur van 52 weken) of een langere follow-up duur (>7 jaar bij N=66 patiënten) noodzakelijk^A. Gelet op de zeldzaamheid van de aandoening (1-2:1.000.000^[2]) is dat op de korte termijn niet haalbaar. Toch acht het Zorginstituut het aannemelijk dat – vanwege de klinisch relevante effecten die worden gezien op het verlagen van de triglyceridenspiegel – bij patiënten die in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken, het risico op acute pancreatitis zal afnemen.
- Door de dosisreductie en het intensieve monitoringsprogramma (bloedplaatjescontroles iedere twee weken of vaker indien nodig) wordt het risico op ernstige trombocytopenie verlaagd^[3, 4] en kan in de meeste gevallen tijdig worden ingegrepen om het risico op ernstige trombocytopenie te voorkomen;
- Er is geen alternatieve medicamenteuze behandeloptie beschikbaar^[2] en behandelaren geven aan dat er behoefte is aan nieuwe effectieve behandelopties.

Dit alles overwegende concludeert het Zorginstituut dat indien patiënten in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken, volanesorsen ook op de lange termijn de triglyceridenspiegels klinisch relevant kan verlagen.

Conclusie: Volanesorsen (Waylivra®) heeft als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis en bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een FE-vrijstelling verleend.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Behandeling met volanesorsen kost €358.400 per patiënt in het eerste jaar van de

^A <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx> De berekening is uitgevoerd met de incidenties van acute pancreatitis zoals waargenomen in APPROCH gedurende 52 weken (9,1% voor de met placebo behandelde patiënten en 3% voor de met volanesorsen behandelde patiënten) en een power van 80% om een statistisch significant ($p < 0,05$) verschil aan te kunnen tonen. Daar komt uit dat er 478 patiënten geïncubeerd moeten worden. Met 66 patiënten, zoals in de APPROACH studie waren geïncubeerd, is een follow-up duur van meer dan 7 jaar nodig (478 patiënten/(66 patiënten/52 weken) = 376,38 weken = 7,24 jaar).

behandeling en €291.200 per patiënt in vervolgjaren. Er bestaat onzekerheid over het precieze aantal patiënten wat volanesorsen zal gaan gebruiken en de behandelduur. Rekening houdend met de aannames omtrent de patiëntaantallen, marktpenetratie en behandelduur bedraagt de verwachte budgetimpact van volanesorsen €2,7-4,0 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

3.4

Conclusie plaatsing op lijst 1B

Volanesorsen (Waylivra®) kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van ongeveer €2,7-4,0 miljoen voor het farmaciebudget.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Volanesorsen (Waylivra®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Het komt daarmee in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van ongeveer €2,7-4,0 miljoen voor het farmaciebudget.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC volanesorsen (Waylivra®). 2019.
2. Federatie Medisch Specialisten. Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn. 2018.
3. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531-42.
4. EMA. EPAR volanesorsen (Waylivra®). 2019.
5. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 264-75.



Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 2 december 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021024766
Volgnummer	2021038086
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris WAR-CG LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten 19

3.4 Ongunstige effecten 22

3.5 Ervaring 25

3.6 Toepasbaarheid 25

3.7 Gebruiksgemak 26

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: GRADE evidence profiel 41

Literatuur 43

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FCS	Familiaal chylomicronemiesyndroom
FMS	Federatie Medisch Specialisten
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. Volanesorsen is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandelstrategie van FCS is gebaseerd op het verlagen van de triglyceridenwaarden met als doel acute pancreatitis te voorkomen. Behandeling met volanesorsen gedurende 3 of 6 maanden leidt tot klinisch relevant meer responders met een triglyceridenconcentratie <10 mmol. Aangezien bij een triglyceridenconcentratie >10 mmol/l het risico op pancreatitis met acute en hevige pijn boven in de buik groter is, is het aannemelijk dat daarmee de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis, het meest significante risico voor patiënten met FCS, kleiner wordt. Het effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis is echter nog niet aangetoond. Daarvoor zijn studies met grotere patiëntaantallen of een langere follow-up duur noodzakelijk. Gelet op de zeldzaamheid van de aandoening (1-2:1.000.000) is dat op de korte termijn niet haalbaar.

Opvallend is dat bij langduriger follow-up (12 maanden) de verlaging van de triglyceridenconcentratie minder uitgesproken is. Dit lijkt te maken te hebben met tussentijdse aanpassingen in de dosering en/of dosisonderbrekingen die nodig zijn vanwege het frequent voorkomende ongunstige effect trombocytopenie.

De meest voorkomende ongunstige effecten zijn een verminderd aantal trombocyten en reacties op de injectieplaats. De meeste lokale huidreacties waren mild, geen waren ernstig en losten meestal vanzelf op. Het risico op volanesorsen-gerelateerde ernstige trombocytopenie is de reden van de invoering van een intensief monitoringsprogramma waarbij bloedplaatjesaantallen ten minste iedere twee weken dienen te worden bepaald. Ondanks dat er in enkele gevallen plotselinge, onverwachte ernstige afnames in bloedplaatjesaantallen kunnen optreden, lijkt volanesorsen, gelet op de volgende zaken, veilig in gebruik:

- FCS is een ernstige aandoening;
- Een effectieve behandeling ontbreekt;
- Volanesorsen leidt tot klinisch relevante verlagingen van triglyceridenspiegels bij patiënten die in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken;
- De patiënt wordt tijdens de behandeling intensief gemonitord;
- De patiënt wordt voorafgaand aan de behandeling goed geïnformeerd over de potentiële risico's en hoe daarnaar te handelen.

De verwachting is echter dat een deel van de patiënten de noodzaak van extra bloedcontroles, tussentijdse dosis aanpassingen en/of dosisonderbrekingen te belastend vindt om volanesorsen langdurig te blijven gebruiken. Het Zorginstituut concludeert dat indien patiënten in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken, volanesorsen ook op de lange termijn de triglyceridenspiegels klinisch relevant kan verlagen.

Volanesorsen als aanvulling op het dieet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat volanesorsen een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van volanesorsen (Waylivra®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 november 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van volanesorsen als een aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam volanesorsen (Waylivra®) oplossing voor injectie^[1]</i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. ^[1]
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Volanesorsen heeft in aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was een therapeutische meerwaarde.
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen startdosis is 285 mg in 1,5 ml, eenmaal per week subcutaan geïnjecteerd gedurende drie maanden. Na deze drie maanden moet de frequentie van de dosis worden verlaagd naar 285 mg elke twee weken. ^[1]
<i>Samenstelling:</i> Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg volanesorsen natrium overeenkomend met 285 mg volanesorsen in een oplossing van 1,5 ml. ^[1]
<i>Werkingsmechanisme:</i> Volanesorsen is een antisense oligonucleotide dat is ontworpen om de vorming van apoC-III te remmen, een eiwit waarvan bekend is dat het zowel het triglyceridenmetabolisme reguleert als de klaring van chylomicronen en andere triglyceridenrijke lipoproteïnen door de lever. De selectieve binding van volanesorsen aan het apoC-III boodschapper-ribonucleïnezuur (mRNA) in het 3'-niet getransleerde regio op basepositie 489-508 veroorzaakt de afbraak van het mRNA. Deze binding voorkomt translatie van het apoC-III eiwit, waardoor een remmer van triglyceridenklaring wordt verwijderd en daarnaast metabolisme via een LPL-onafhankelijke route mogelijk wordt gemaakt. ^[1]
<i>Bijzonderheden:</i> Volanesorsen is een weesgeneesmiddel en een <i>conditional</i> . ^[2]

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Triglyceriden, lipiden en cholesterol worden in de bloedbaan vervoerd samen met eiwitten (de zogenoemde apoproteïnen) als lipoproteïnen. Chylomicronen zijn lipoproteïnen die vooral triglyceriden bevatten.^[3] Ze hebben een diameter van ongeveer 1 µm.^[2] Andere lipoproteïnen in het bloed zijn *chylomicron remnants*, *very-low-density-lipoproteïnen* (VLDL), *VLDL-remnants*, *low-density-lipoproteïnen* (LDL), *high-density-lipoproteïnen* (HDL) en lipoproteïne (a) (Lp(a)). Deze lipoproteïnen zijn kleiner dan chylomicronen en bevatten in verhouding minder triglyceriden.^[3]

Triglyceriden worden normaal gesproken zeer snel gehydrolyseerd door het enzym lipoproteïne lipase (LPL) in vetweefsel en in de spieren. Het restantpartikel dat vervolgens ontstaat – kleiner en relatief cholesterolrijk partikel – wordt vervolgens snel door de lever opgenomen en afgebroken.^[3] De normaalwaarde voor

triglyceriden in het bloed (nuchter) is 0,6-2,2 mmol/l (richtlijn: <2 mmol/l).^[4]

Familiair chylomicronemiesyndroom (FCS)

Bij FCS is de afbraak van triglyceriden tot glycerol en vetzuurmoleculen verstoord. De verstoorde lipolyse leidt tot sterk verhoogde plasmatriglyceridenconcentraties^[3] (>8,5 mmol/l^[2]). Als gevolg daarvan zijn ook chylomicronen in het bloed verhoogd.^[3]

FCS wordt veroorzaakt door autosomaal-recessieve mutaties in een gen van enzymen of eiwitten die betrokken zijn bij de lipolyse, zoals:

- *Lipoproteïne Lipase (LPL)-gen*, het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van triglyceriden;
- *apoC-II-gen*, een apoproteïne dat een belangrijke cofactor is voor LPL-activiteit;
- *apoA-V-gen*; een apoproteïne dat nodig is voor binding van LPL aan triglyceriden;
- *Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPI-HBP1)-gen*, een eiwit dat betrokken is bij de binding van LPL aan het endotheel;
- *Lipase Maturation Factor 1 (LMF1)-gen*, een eiwit dat essentieel is voor de vouwing en uitrijping van het LPL-eiwit in het endoplasmatisch reticulum;
- (*Gain-of-function* mutatie in) *apoC-III gen*; een apoproteïne dat de activiteit van LPL remt.^[3]

Een homozygote mutatie of compound heterozygote mutaties kunnen leiden tot sterk verhoogde plasmatriglyceriden. Heterozygote LPL-mutaties (in combinatie met andere factoren) kunnen leiden tot verhoogde triglyceriden.^[3]

1.2.2

Symptomen en ernst

FCS presenteert zich vaak al op kinderleeftijd met buikpijn en pancreatitis. Het syndroom wordt gekarakteriseerd door een sterk verhoogde triglyceridenconcentratie en verhoogde chylomicronen in het bloed. Hierdoor is na centrifugatie van het bloed het plasma/serum melkachtig in plaats van lichtgeel. Wanneer de triglyceridenconcentratie >10 mmol/l is, zoals bij FCS meestal het geval is, dan is er een tot 350 maal grotere kans op pancreatitis met acute en hevige pijn boven in de buik.^[3, 5] Acute pancreatitis kan fataal zijn of leiden tot schade aan de pancreas resulterend in permanente exocriene en endocriene insufficiëntie.^[6] Daarnaast is er sprake van eruptieve xanthomen. Deze uitbarstingen van kleine, gele jeukende papula bevinden zich vaak in clusters op de rug, billen en dorsale zijde van handen, armen en benen. Hepatosplenomegalie treedt op door opname van chylomicronen door reticuloendotheliale cellen in de lever en de milt. Bij fundoscopie ogen de retinale vaten crèmewit vanwege de weerkaatsing van het licht op de chylomicronen (lipaemia retinalis).^[3]

Naast bovengenoemde symptomen ervaren patiënten met FCS vaak cognitieve, psychosociale en fysieke beperkingen die een nadelige impact hebben op hun dagelijks leven. Symptomen die het meest frequent voorkomen zijn:

- Buikpijn;
- Vetdiarree;
- Opgeblazen gevoel;
- Algehele lichaamszwakte;
- Vermoeidheid'

Symptomen die minder frequent voorkomen zijn:

- Angst en depressie
- Zorgen ('*fear and worries*')
- Hersenmist;

- Concentratieproblemen;
- Geheugenstoornissen.

Al deze complicaties verminderen de kwaliteit van leven en hebben een negatieve impact op de productiviteit en professionele mogelijkheden van de patiënt.^[2]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

FCS is een zeer zeldzame aandoening (1-2:1.000.000). Het betreffen autosomaal-recessieve mutaties waarvan de prevalenties zeer laag zijn.^[3] Het is onbekend hoeveel FCS-patiënten Nederland exact telt. Met ongeveer 17,2 miljoen inwoners in Nederland zijn er naar schatting 18 tot 35 FCS-patiënten in Nederland.^[7]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van patiënten met FCS is beschreven in de FMS-richtlijn *Erfelijke dyslipidemie in de 2^e en 3^e lijn (2018)*.^[3] In deze richtlijn staat dat er momenteel geen effectieve medicamenteuze behandelingsopties beschikbaar zijn voor de behandeling van FCS. Daarom worden dezelfde aanbevelingen over behandeling gevolgd als uiteengezet door de *ESC/EAS guideline for the Management of Dyslipidaemias (2016)*.^[8]

Best ondersteunende zorg bij patiënten met FCS^[3]

- Monitor bij de behandeling en follow-up van patiënten met FCS triglyceriden ter preventie van pancreatitis.
- Verlaag plasmatriglyceriden bij zeer hoge plasmaconcentraties of bij pancreatitis middels vetarm dieet (MCT-dieet). Hiermee wordt de vetinname beperkt tot 10-15% van de totale dagelijkse calorie-inname. Het advies is om *Medium Chain Triglyceride* (MCT) olie te gebruiken.
- Behandel patiënten met FCS ter preventie van pancreatitis op proef met een fibraat. Streef bij behandeling naar triglyceriden onder de 10 mmol/l.

Vergelijkende behandeling

Er is geen effectieve medicamenteuze behandelingsoptie beschikbaar voor de behandeling van patiënten met FCS. De best ondersteunende zorg is gericht op de preventie van acute pancreatitis en bestaat uit het verlagen van plasmatriglyceriden middels vetarm dieet (MCT-dieet) en behandeling met een fibraat (op proef).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van volanesorsen (Waylivra®) als een aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was vergeleken met best ondersteunende zorg?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was.
Interventie	Volanesorsen toegevoegd aan best ondersteunende zorg.
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg: <ul style="list-style-type: none">• MCT-dieet• Fibraat
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Incidentie van optreden van episoden van acute pancreatitis• Verandering in nuchtere triglyceridenspiegel• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Belangrijke uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Kwaliteit van leven
Relevante follow-up duur	Om effecten op triglyceriden aan te tonen is een follow-up duur van enkele maanden voldoende. Om effecten op de incidentie van optreden van episoden van acute pancreatitis aan te tonen is een follow-up duur van meerdere jaren nodig.
Studiedesign	Het passend onderzoeksprofiel geeft een inschatting wat gezien de te beoordelen interventie wenselijke en haalbare onderzoekskarakteristieken zijn. Randomisatie en het selecteren van een controlegroep zijn mogelijk, maar lastig aangezien het een klein indicatiegebied betreft (prevalentie: 1-2:1.000.000).

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

2.1.2.1 Cruciale uitkomstmaten

Incidentie van optreden van episoden van acute pancreatitis

Acute pancreatitis is het meest significante risico voor patiënten met FCS, vanwege de potentiële mortaliteit en andere significante complicaties.^[9] Er wordt geschat dat 65-80% van de patiënten met FCS aanvallen van acute pancreatitis ervaren. De meerderheid van deze patiënten maakt terugkerende episodes door.^[10] Acute pancreatitis kan fataal zijn of leiden tot schade aan de pancreas resulterend in permanente exocriene en endocriene insufficiëntie.^[6] De best ondersteunende zorg is er op gericht om acute pancreatitis te voorkomen (vet-arm dieet en lipideverlagende fibraten).^[3] Om deze reden beschouwt het Zorginstituut de incidentie

van optreden van episoden van acute pancreatitis als cruciale uitkomstmaat.

Verandering in nuchtere triglyceridenspiegel

Dit betreft een surrogaatuitkomstmaat. Het doel van best ondersteunende zorg is om plasmatriglyceriden te verlagen om daarmee pancreatitis te voorkomen (vet-arm dieet en op proef behandeling met een lipide-verlagend fibraat).^[3] Aangezien de behandelstrategie gebaseerd is op de triglyceridenwaarden, beschouwt het Zorginstituut verlagen van triglyceridenwaarden onder de grenswaarde als cruciale uitkomstmaat. In de FMS-richtlijn staat dat wanneer de triglyceridenconcentratie >10 mmol/l is – zoals bij FCS meestal het geval is – er een grotere kans is op pancreatitis met acute en hevige pijn boven in de buik.^[3] Uit de literatuur blijkt dan ook een duidelijke relatie tussen de triglyceridespiegel en het risico op aanvallen van acute pancreatitis.^[11-14] Tot slot is de keuze voor dit primaire eindpunt conform het wetenschappelijk advies dat voorafgaand aan de start van het klinisch onderzoeksprogramma door de registratiehouder bij de CHMP was ingewonnen^[2] en is volanesorsen geregistreerd voor de behandeling van patiënten met FCS bij wie de respons op dieet en *triglyceridenverlagende behandeling* onvoldoende was.^[1]
Klinische relevantiegrens: De normaalwaarde voor triglyceriden in het bloed (nuchter) is 0,6-2,2 mmol/l (richtlijn: <2 mmol/l).^[4] De Nederlandse richtlijn stelt dat wanneer de triglyceridenconcentratie hoger is dan 10 mmol/l er een grotere kans is op pancreatitis. Daarnaast is bij behandeling met een fibraat het advies te streven naar triglyceriden onder de 10 mmol/l.^[3] Het Zorginstituut hanteert 10 mmol/l daarom als klinische relevantiegrens om de respons mee te bepalen.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut in dit rapport een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij volanesorsen.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.1.2.2 Belangrijke uitkomstmaten

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een belangrijke uitkomstmaat en betreft deze uitkomstmaat alleen in zijn beoordeling als er op basis van de cruciale uitkomstmaten geen conclusie kan worden getrokken over de waarde van volanesorsen. Voor FCS specifieke kwaliteit van leven zijn geen instrumenten beschikbaar. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D-3L en SF-36.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over volanesorsen als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)^[1] van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)^[2] van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

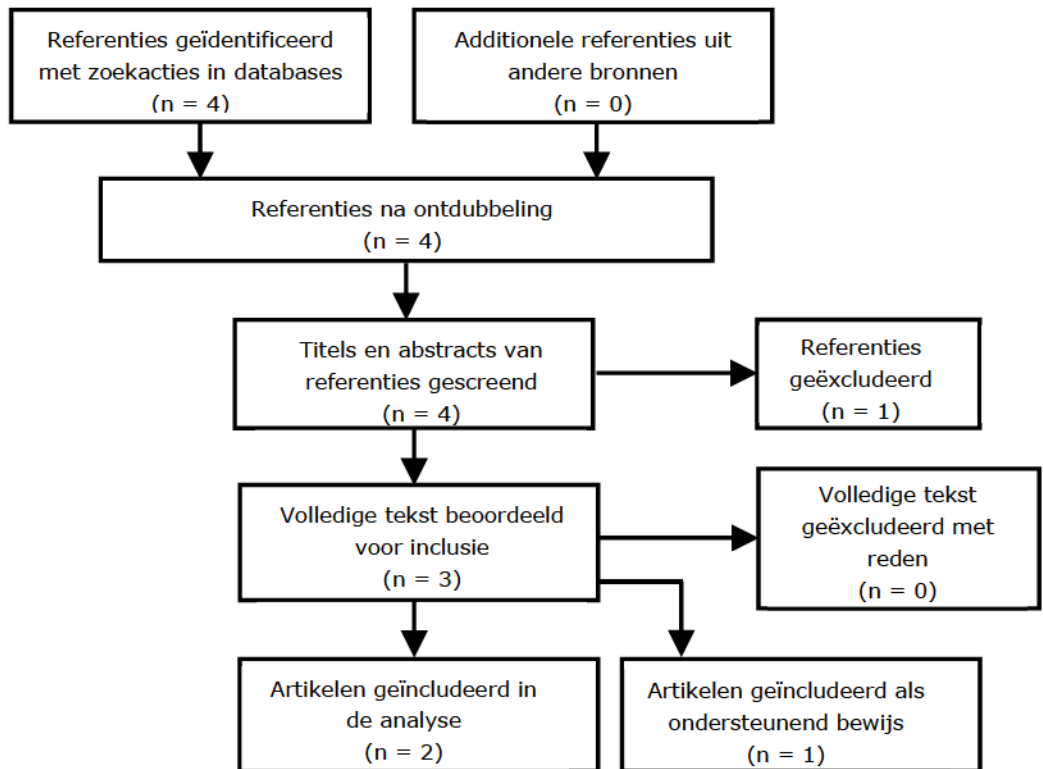
- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 4 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

APPROACH-onderzoek (Witztum et al. 2019^[15])

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter klinische fase 3 studie van 52 weken werd de effectiviteit van volanesorsen bij 66 patiënten met FCS beoordeeld. 33 patiënten werden wekelijks behandeld met 300 mg volanesorsen natrium (overeenkomend met 285 mg volanesorsen) en 33 patiënten kregen wekelijks placebo, beiden als een subcutane injectie en toegevoegd aan best ondersteunende zorg. Tijdens de studie was een verlaging in doseerfrequentie naar om de week behandelen toegestaan in geval van onacceptabele ongunstige effecten.

De belangrijkste inclusiecriteria waren een diagnose van FCS in combinatie met een voorgeschiedenis van chylomicronemie, blijkend uit documentatie van melkachtig serum of uit documentatie van nuchtere TG-meting ≥ 10 mmol/l. Diagnose van FCS vereiste documentatie van ten minsten één van het onderstaande:

- Vastgesteld homozygoot, samengestelde heterozygoot of dubbel

heterozygoot voor bekende verlies-van-functie-mutaties in Type 1-veroorzakende genen (zoals *LPL*, *APOC-II*, *GPIHBP1* of *LMF1*);

b) Post-heparine plasma LPL-activiteit van $\leq 20\%$ van normaal.

Overige inclusiecriteria waren nuchtere triglyceridenwaarden $\geq 8,5$ mmol/l en de bereidheid om een dieet te volgen met ≤ 20 g vet per dag gedurende de studie. De deelname van patiënten zonder een gedocumenteerde pancreatitis in het verleden werd beperkt tot 28% van het totale cohort (≤ 20 van de 70 geplande patiënten). Statines, omega-3 vetzuren (op voorschrift of *over-the-counter*) of fibraten waren toegestaan indien gebruikt in stabiele dosering voor ten minste 3 maanden voorafgaand aan screening. Bovendien dienden dosering en toepassing constant te blijven gedurende de studieperiode. Patiënten die binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening alipogeen tiparvovec (Glybera)^A gebruikten, werden van het onderzoek uitgesloten. Het werd patiënten verboden binnen 4 weken voorafgaand aan de screening of tijdens het onderzoek plasmaferese te ondergaan.

Na een inlooperperiode van 6 weken met dieet was de gemiddelde nuchtere triglyceridenspiegel bij baseline 25,0 mmol/l. Naleving van het dieet en alcoholbeperking werd versterkt door middel van periodieke adviesgesprekken tijdens het onderzoek. Lipidenverlagende achtergrondtherapieën bleven constant gedurende het onderzoek. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering in nuchtere triglyceridenspiegel na drie maanden behandeling met volanesoresen ten opzichte van placebo. Respons was gedefinieerd als het bereiken van een nuchtere triglyceridenspiegel van 8,5 mmol/l. In de EPAR is tevens de respons gedefinieerd als het bereiken van een nuchtere triglyceridenspiegel van 10 mmol/l gerapporteerd.^[2] N.B. Alleen patiënten met een nuchtere triglyceridenspiegel $\geq 8,5$ mmol/l bij baseline werden geïnccludeerd in de responderanalyses (n=30 in de volanesorsengroep en n=31 in de placebogroep).

Genetische bevestiging van FCS

- 41 van de 66 patiënten waren homozygoot of compound heterozygoot voor ten minst een van de 25 verschillende inactiverende mutaties in *LPL*.
- 11 patiënten hadden bi-allele mutaties in *accessory* eiwitten of waren dubbel heterozygoot voor *LPL* en *ApoA-V* of *LMF1* mutaties.
- 14 patiënten hadden geen vastgestelde mutatie maar werden geïnccludeerd op basis van hun klinisch fenotype en lage LPL-activiteit.

Lipidenverlagende therapieën

- Bij aanvang van het onderzoek onderging 53% van de patiënten lipidenverlagende therapieën met fibraten (48%), visoliën (29%) of beiden.
- 20% van de patiënten werd behandeld met statines.
- 11% van de patiënten had eerder genterapie ondergaan voor lipoproteïnolipase-deficiëntie – dat wil zeggen alipogene tiparvovec (Glybera) – gemiddeld 8 jaar voorafgaand aan het begin van dit onderzoek.

Voorgeschiedenis van pancreatitis

- Een voorgeschiedenis van gedocumenteerde acute pancreatitis werd gemeld bij 76% van de patiënten (n=50).
- 23 van deze 50 patiënten had in totaal 53 episodes van acute pancreatitis in de afgelopen 5 jaar.
- Zeven patiënten kampten met chronische pancreatitis.

^A Glybera is een genterapeutisch geneesmiddel dat van oktober 2012 tot oktober 2017 was geregistreerd voor gebruik bij volwassen patiënten met de diagnose familiale lipoproteïnolipasedeficiëntie (LPLD) die ernstige of meerdere pancreatitis-aanvallen hadden doorgemaakt, ondanks een vetarm dieet. De diagnose LPLD moest door middel van genetisch onderzoek worden bevestigd. De indicatie was beperkt tot patiënten met detecteerbare waarden LPL-eiwit.^[16]

Overige baselinekarakteristieken

De gemiddelde leeftijd was 46 jaar (spreiding 20-75 jaar; 5 patiënten ≥65 jaar oud); 55% was vrouw; 80% was wit. De gemiddelde *body mass index* was 25 kg/m² (SD:5,7). Een voorgeschiedenis van diabetes werd gemeld bij 15% van de patiënten. 21% van de patiënten had een geregistreerde voorgeschiedenis van lipaemia retinalis en 23% van de patiënten had een geregistreerde voorgeschiedenis van eruptieve xanthomen. De mediane leeftijd bij diagnose was 27 jaar en voor 23% was geen bekende genetische FCS-mutatie aangetoond. 27% van de deelnemers gebruikten pijnstillers, 20% gebruikten bloedplaatjesaggregatieremmers en 14% gebruikten voedings-supplementen.

3.3

Gunstige effecten

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 5**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Incidentie van optreden van episoden van acute pancreatitis

Eén patiënt in de volanesorsen-groep kampte 9 dagen na het ontvangen van de laatste dosering met één aanval van acute pancreatitis (1/33; 3,0%). Tijdens de behandelperiode hadden drie patiënten in de placebogroep vier episoden van acute pancreatitis (3/33; 9,1%).^[15] Het bijbehorende relatieve risico is 0,33 (95%-BI:0,04–3,04; $p=0,33$).

Gradeconclusie: Het effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis is nog niet aangetoond (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **indirect bewijs** [in de klinische studie werd een hogere dosering toegepast dan waarvoor volanesorsen geregistreerd is^B] en **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen]).

Verandering in nuchtere triglyceridenspiegel

3 maanden: In de volanesorsengroep nam de nuchtere triglyceridenspiegel gedurende de eerste drie maanden gemiddeld af met -19,3 mmol/l (95%-BI:-15,0 – -23,6 mmol/l). In de placebogroep was er in diezelfde periode sprake van een toename van gemiddeld 1,0 mmol/l (95%-BI:-3,4 – 5,5 mmol/l) ($p<0,001$).^[15] Dit komt overeen met een gemiddelde daling van -76,5% (95%-BI:-97,4 – -55,5%) in de volanesorsengroep en een gemiddelde stijging van 17,6% (95%-BI:-4,0 – 39%) in de placebogroep ($p<0,001$). Het verschil in nuchtere triglyceridenspiegel tussen volanesorsen en placebo na drie maanden, bedroeg hiermee -94,1% (95%-BI:-121,7 – -66,6, $p<0,0001$) in het voordeel van volanesorsen.^[2]

Respons 10 mmol/l: 24 van de 30 met volanesorsen behandelde patiënten bereikten

^B Tijdens de klinische studie werd 285 mg volanesorsen eenmaal per week gedoseerd en werd dosisverlaging naar eenmaal per twee weken alleen toegepast indien daar vanwege ongunstige effecten aanleiding voor was. In de SmPC van volanesorsen wordt geadviseerd 285 mg volanesorsen eenmaal per week gedurende 3 maanden te doseren en daarna 285 mg volanesorsen eenmaal per twee weken te doseren, om het risico op trombocytopenie te verkleinen. De verwachting is dat door de dosisverlaging de (on)gunstige effecten van volanesorsen in de klinische praktijk lager zullen uitvallen.

een respons (80,0%). In de placebogroep bereikten 3 van de 31 patiënten een respons (9,7%) (RR=8,27; 95%-BI:2,78–24,59; $p=0,0001$).^[2]

Gradeconclusie: Volanesorsen resulteert bij een behandelduur van 3 maanden waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege **indirect bewijs**).

6 maanden: Na 6 maanden was de nuchtere triglyceridenspiegel met gemiddeld 15,6 mmol/l (-53%) afgenomen in de volanesorsengroep. In de placebogroep was er sprake van een gemiddelde toename van 2,53 mmol/l (25%) ten opzichte van baseline. Het relatieve verschil tussen de beide groepen bedroeg -77,8% (95%-BI:-106,4 – -49,1%; $p<0,001$) in het voordeel van volanesorsen.^[15]

Respons 10 mmol/l: 14 van de 30 met volanesorsen behandelde patiënten bereikten een respons (46,7%). In de placebogroep bereikte 1 van de 31 patiënten een respons (3,2%) (RR=14,47; 95%-BI:2,03–103,29; $p=0,008$).^[2]

Gradeconclusie: Volanesorsen resulteert bij een behandelduur van 6 maanden waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege **indirect bewijs**).

12 maanden: Na 12 maanden was de nuchtere triglyceridenspiegel met gemiddeld 11,1 mmol/l (-40%) afgenomen in de volanesorsengroep. In de placebogroep was er sprake van een gemiddelde toename van 0,44 mmol/l (9%) ten opzichte van baseline. Het relatieve verschil tussen de beide groepen bedroeg -49,1% (95%-BI:-94,7 – -3,5; $p=0,03$).^[15]

Respons 10 mmol/l: 11 van de 30 met volanesorsen behandelde patiënten bereikten een respons (36,7%). In de placebogroep bereikten 3 van de 31 patiënten een respons (9,7%) (RR=3,79; 95%-BI:1,17–12,25; $p=0,03$).^[2]

Gradeconclusie: Volanesorsen resulteert bij een behandelduur van 12 maanden weliswaar in een statistisch significante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel, maar het is onzeker of volanesorsen kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel (bewijs van lage kwaliteit vanwege **indirect bewijs** en **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen]).

3.3.1

Overige overwegingen

In de APPROACH-studie is volanesorsen voor de behandeling van FCS direct vergeleken met placebo, beiden toegevoegd aan best ondersteunende zorg.^[15] Acute pancreatitis is het meest significante risico voor patiënten met FCS, vanwege de potentiële mortaliteit en andere significante complicaties.^[9] Een effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis is nog niet aangetoond. Acute pancreatitis komt relatief weinig voor. Hierdoor vergt het aantonen van effectiviteit van een behandeling gericht op het voorkomen van de episoden een grootschalige studie (N=478 patiënten bij een studieduur van 52 weken) en/of een studie met een lange follow-up duur (>7 jaar bij N=66 patiënten)^c. Omdat FCS een zeldzame aandoening is (1-2:1.000.000), is de haalbaarheid hiervan beperkt. Een *Ad-Hoc Expert Advisory Group* (AHEG) die de EMA tijdens de registratieprocedure adviseerde, merkte op dat de gerapporteerde incidentie van pancreatitis in de APPROACH-studie lager ligt dan wat te verwachten is bij patiënten met FCS. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat 11% van de

^c <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx> De berekening is uitgevoerd met de incidenties van acute pancreatitis zoals waargenomen in APPROACH gedurende 52 weken (9,1% voor de met placebo behandelde patiënten en 3% voor de met volanesorsen behandelde patiënten) en een power van 80% om een statistisch significant ($p<0,05$) verschil aan te kunnen tonen. Daar komt uit dat er 478 patiënten geïnccludeerd moeten worden. Met 66 patiënten, zoals in de APPROACH studie waren geïnccludeerd, is een follow-up duur van meer dan 7 jaar nodig (478 patiënten/(66 patiënten/52 weken) = 376,38 weken = 7,24 jaar).

patiënten in het verleden was behandeld met Glybera (niet meer geregistreerd in Europa). Deze behandeling heeft mogelijk nog steeds een preventief effect op het ontstaan van pancreatitis.^[2]

De behandelstrategie, zoals beschreven in de FMS-richtlijn *Erfelijke dyslipidemie in de 2^e en 3^e lijn*, is gericht op het verlagen van de triglyceridenwaarden om daarmee pancreatitis te voorkomen.^[3] Het Zorginstituut beschouwt de surrogaatuitkomstmaat 'verandering in nuchtere triglyceridenspiegels' daarom eveneens als cruciale uitkomstmaat. De APPROACH-studie laat zien dat volanesorsen bij een behandelduur van 3 en 6 maanden waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel. Aangezien bij triglyceridenconcentraties >10 mmol/l er een grotere kans is op pancreatitis met acute en hevige pijn boven in de buik^[3], is het aannemelijk dat volanesorsen daarmee het risico op acute pancreatitis kan doen afnemen. Ook de AHEG beschouwt de gerapporteerde effecten van volanesorsen op serum triglyceridewaarden als klinisch relevant en stelt dat dit in de klinische praktijk – ondanks dat een statistisch significante daling in de incidentie van pancreatitis (nog) niet is aangetoond – waarschijnlijk zal resulteren in een verlaging van de incidentie van pancreatitis.^[2]

Bij een behandelduur van 12 maanden is het onzeker of volanesorsen kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel. Het gevonden effect na 12 maanden is wel statistisch significant. Dat bij langduriger follow-up de gemiddelde verlaging van de nuchtere triglyceridenspiegel minder wordt en ook het aantal patiënten met een respons afneemt^[2, 15], lijkt te maken te hebben met aanpassingen in de dosering en tussentijdse dosisonderbrekingen die nodig zijn vanwege trombocytopenie (zie sectie *Ongunstige effecten*). Patiënten die gedurende het hele onderzoek geen dosisaanpassingen of dosisonderbrekingen nodig hadden (n=6), lieten na 6 en 12 maanden afnames in de nuchtere triglyceridenspiegel zien van respectievelijk -80% en -76% vs. -52% en -54% bij patiënten mét tussentijdse dosisaanpassingen of dosisonderbrekingen (n=13).^[2]

De toegepaste dosering in de APPROACH-studie is hoger dan de geregistreerde dosering: 285 mg volanesorsen/week gedurende 52 weken vs. 285 mg volanesorsen/week gedurende de eerste 3 maanden gevolgd door 285 mg/2 weken. Het is aannemelijk dat de positieve effecten op de triglyceridenwaarden in de klinische praktijk lager zullen uitvallen. De AHEG constateert dat additionele data nodig is om te bevestigen dat volanesorsen ook bij dit nieuwe doseringsschema effectief is.^[2] In de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase 3 COMPASS-studie^[17] werd de effectiviteit van volanesorsen bij 114 patiënten met multifactoriële ernstige hypertriglyceridemie beoordeeld, waaronder 7 patiënten met FCS. Na start van de studie werd het protocol aangepast vanwege bloedplaatjesverlagingen in de APPROACH-studie. Hierdoor werd na 13 weken behandeling het doseringsschema in elke groep verlaagd naar 285 mg volanesorsen of placebo elke 2 weken, behalve voor degenen die reeds 5 maanden of langer deelnamen aan de studie. Patiënten met een verplichte dosisverlaging na 13 weken (n=50) lieten een minder uitgesproken daling in de nuchtere triglyceridenwaarden zien vergeleken met patiënten die volanesorsen eenmaal per week bleven gebruiken (n=25): -62% vs. -78%.^[17] In de CS7 *open-label* extensiestudie werd volanesorsen gedoseerd volgens de geregistreerde doseringsfrequentie bij patiënten met FCS. De beperkte *open-label* data laten op de lange termijn behoud van effect zien met dalingen in triglyceridenspiegels van -53,1% (n=9, follow-up duur=18 maanden) en -60,8% (n=3, follow-up duur=24 maanden).^[2] Ter vergelijking: de controle-arm in de APPROACH-studie liet bij een follow-up duur van 52 weken gemiddeld genomen geen verlaging zien van de triglyceridenspiegel.^[15]

Volanesorsen is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met *genetisch bevestigd FCS* met een hoog risico van pancreatitis *bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was*.^[1] Daarmee beoogt de CHMP de behandeling te beperken tot laatste keuze behandeling bij patiënten met FCS en alleen voor patiënten die er waarschijnlijk het meest profijt van gaan hebben. Dit is conform de Nederlandse richtlijn waarin het advies is plasmatriglyceriden bij zeer hoge plasmaconcentratie of bij pancreatitis te verlagen middels vetarm dieet (MCT-dieet) en dat patiënten met FCS ter preventie van pancreatitis op proef met een triglyceridenverlagend fibraat dienen te worden behandeld.^[3] Volgens Nederlandse experts worden fibraten enkel voorgeschreven bij patiënten met gedeeltelijke LPL restfunctie.

48% van de patiënten geïncludeerd in de APPROACH-studie gebruikten gedurende het hele onderzoek een fibraat.^[15] Het is onduidelijk of alle patiënten met gedeeltelijke LPL restfunctie in de APPROACH-studie op proef zijn behandeld met een fibraat. Subgroepanalyses tonen echter aan dat behandeling met triglyceridenverlagende middelen (fibraten en/of visoliën) de effecten van volanesorsen niet lijken te beïnvloeden. Na 3 maanden daalden de triglyceridenniveaus gemiddeld met 76% (95%-BI: -110 – -42) bij patiënten die gedurende het onderzoek werden behandeld met een fibraat, n-3 vetzuren of beiden. Bij patiënten die deze triglyceridenverlagende behandeling(en) niet ontvingen bedroeg de daling van nuchtere triglyceridenspiegel gemiddeld 73% (95%-BI: -96 – -50). Dit verschil was statistisch niet significant.^[15] Daarmee lijkt volanesorsen zowel bij patiënten die wel of geen fibraten gebruiken de nuchtere triglyceridenspiegel te verlagen.

3.4

Ongunstige effecten

In klinisch onderzoek bij patiënten met FCS waren de meest gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling een verminderd aantal trombocyten (40%) en reacties op de injectieplaats (82%).^[1] **Tabel 2** geeft een overzicht van de meest frequent ($\geq 1\%$) gerapporteerde ongunstige effecten.

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de volanesorsen-arm traden twee ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten op (6,1%). In beide gevallen ging het om volanesorengerelateerde graad 4 trombocytopenie ($< 25.000/\text{mm}^3$). In de placebo-arm traden geen ernstige interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten op (0%).^[15] Het bijbehorende relatieve risico is 5,00 (95%-BI: 0,25–100,33, $p=0,30$).

Gradeconclusie: Het effect van volanesorsen op de kans op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **indirect bewijs** en **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen]).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Veertien patiënten in de volanesorsen-arm (42,4%) en twee patiënten in de placebo-arm (6,1%) stakten voortijdig de behandeling. In de volanesorsen-groep stakten negen patiënten de studie vanwege ongunstige effecten (27,3%): vijf vanwege verlaging van bloedplaatjes en vier vanwege andere volanesorsen-gerelateerde effecten (injectieplaatsreactie en vermoeidheid; vermoeidheid; koude rillingen en zweten; en gegeneraliseerde erytheem). In de placebogroep stakke geen enkele patiënt de behandeling vanwege ongunstige effecten (0,0%).^[15] Het bijbehorende relatieve risico is 19,00 (95%-BI: 1,15–313,64; $p=0,04$).

Gradeconclusie: Volanesorsen resulteert weliswaar in een statistisch significante verhoging van de kans op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige

effecten, maar het is onzeker of volanesorsen kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de kans op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit vanwege **indirect bewijs** en **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen]).

Tabel 2: Ongunstige effecten van volanesorsen

meest frequent $\geq 1\%$	volanesorsen ^[1]
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Trombocytopenie Leukopenie, eosinofilie, immuuntrombocytopenische purpura, spontaan hematoom
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Immunisatiereactie, overgevoeligheid, serumziekte-achtige reactie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Diabetes mellitus
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn, hypesthesie, presyncope, retinale migraine, syncope, duizeligheid, tremor
<i>Oogaandoeningen</i>	Conjunctivale bloeding, wazig zien
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hematoom, hypertensie, bloeding, opvliegers
<i>Ademhalingsstels-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Epistaxis, hoesten, dyspnoe, verstopte neus, faryngeaal oedeem, piepende ademhaling
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Misselijkheid, diarree, droge mond, tandvlesbloeding, mondbloeding, oorspeekseldkliervergroting, braken buikpijn, opgezetten buik, dyspepsie, tandvleszwelling
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Erytheem, pruritus, urticaria, hyperhidrose, uitslag, petechiën ecchymose, nachtzweeten, papula, hypertrofie van de huid, opzwellend gezicht
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Myalgie, artralgie, pijn in extremiteit, artritis, rugpijn, musculoskeletale pijn, nekpijn, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, myositis, pijn in de kaak, polymyalgia rheumatica,
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>	Hematurie, proteïnurie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Erytheem, pijn, verbleking, zwellen, pruritus, verkleuring, induratie, kneuzingen of oedeem op de injectieplaats Hematoom, reactie, urticaria, warmte, droogheid, bloeding, hypesthesie, blaasjes, irritatie, ontsteking, massa, paresthesie, korstjes of papula op de injectieplaats , asthenie, vermoeidheid, koude rillingen, pyrexie, malaise, het warm hebben, griepachtige ziekte, pijn, oedeem, niet-cardiale pijn op de borst, bloeding door aanprikken bloedvat
<i>Onderzoeken</i>	Verminderd aantal bloedplaatjes Bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd, verminderde renale klaring creatinine, verhoogde transaminasen, verminderd aantal witte bloedcellen, verlaagd hemoglobine, verhoogde leverenzymen, verhoogde internationale genormaliseerde ratio
<i>Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	Contusie
ernstig	Trombocytopenie

Bold geschreven ongunstige effecten werden zeer vaak gerapporteerd ($\geq 10\%$). Niet-**bold** geschreven ongunstige effecten werden vaak gerapporteerd ($\geq 1\%$).

3.4.1

Overige overwegingen

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening is de veiligheidsdata beperkt. De meest voorkomende ongunstige effecten waren een verminderd aantal trombocyten en reacties op de injectieplaats.^[15] De meeste lokale huidreacties waren mild, geen waren ernstig en de meeste lokale huidreacties losten vanzelf op. Een verminderd aantal trombocyten was de oorzaak van de ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten in de volanesorsen-behandelgroep. Daarnaast was een verminderd aantal trombocyten de meest voorkomende reden voor patiënten om de behandeling met volanesorsen voortijdig te staken.^[15]

Het optreden van trombocytopenie is onvoorspelbaar en ook het werkingsmechanisme achter het ontstaan van volanesorsen-geïnduceerde trombocytopenie is onduidelijk.^[2] Na twee voorvallen van ernstige trombocytopenie (< 25.000 bloedplaatjes/ μl) werd in de APPROACH-studie een intensiever bloedplaatjes monitoringsprogramma geïmplementeerd:

- Bloedplaatjes werden iedere 2 weken geteld (in plaats van iedere 4 tot 6 weken);
- Bij bloedplaatjesaantallen $< 100.000/\mu\text{l}$ werd de doseringsfrequentie verlaagd naar eens in de twee weken;
- Bij bloedplaatjesaantallen < 75.000 bloedplaatjes/ μl werd de behandeling onderbroken (grenswaarde was 50.000 bloedplaatjes/ μl).

Na implementatie van dit intensievere bloedplaatjes monitoringsprogramma waren er in de APPROACH-studie geen patiënten meer met bloedplaatjesaantallen lager dan $50.000/\mu\text{l}$ en ook waren er geen stakers meer gerelateerd aan verlaagde bloedplaatjes.^[15]

Een risico van trombocytopenie is het ontstaan van ernstige bloedingen. Deze traden in de registratiestudies niet op. Hoe groot het risico op ernstige bloedingen in de klinische praktijk zal zijn, is volgens de AHEG niet vast te stellen.^[2] In de SmPC is opgenomen dat patiënten moeten worden geïnstrueerd om het onmiddellijk aan hun behandelaar te melden als ze verschijnselen van bloedingen ervaren.^[1]

Daarnaast is het monitoringsprogramma verder aangescherpt:

- Bloedplaatjes worden iedere 2 weken geteld bij patiënten met normale aantallen; wekelijks bij patiënten met bloedplaatjesaantallen tussen 75 en $139 \times 10^9/\text{l}$; elke 2-3 dagen bij patiënten met bloedplaatjesaantallen tussen 50 en $74 \times 10^9/\text{l}$; en dagelijks bij lagere waarden;
- Bij patiënten met bloedplaatjesaantallen tussen de 50 en $99 \times 10^9/\text{l}$ moet de behandeling worden gepauzeerd voor ≥ 4 weken en mag weer worden gestart bij bloedplaatjesaantallen $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Als de bloedplaatjesaantallen lager zijn dan $50 \times 10^9/\text{l}$ dan moet de behandeling worden gestaakt en is gebruik van glucocorticoiden aanbevolen. Als bloedplaatjesaantallen onder de $140 \times 10^9/\text{l}$ blijven moet ongeveer een week later opnieuw een bepaling worden gedaan. Als de bloedplaatjes bij deze tweede meting opnieuw lager zijn dan $140 \times 10^9/\text{l}$, dan mag de behandeling niet worden herstart.
- Volanesorsen is gecontraïndiceerd bij patiënten met chronische of onverklaarbare trombocytopenie.

De dalingen in bloedplaatjes lieten in het algemeen een gradueel verloop zien, waardoor een tweewekelijkse monitoring voor deze groep passend lijkt. Toch traden in de CS7-extensiestudie ondanks deze aanscherpingen vier voorvallen van ernstige trombocytopenie op. Deze patiënten staakten de behandeling en herstelden met corticosteroïdbehandeling binnen 3 tot 6 dagen. Ernstige bloedingen traden niet op.^[2] Omdat de impact van deze aanscherpingen onbekend is, heeft de CHMP een

conditionele markttoelating afgegeven. De registratiehouder zal een post-autorisatie veiligheidsstudie uitvoeren (register) om de incidentie van trombocytopenie en potentiële bloedingen te monitoren. Deze studie zal ook de incidentie van de potentieel belangrijke risico's op immunogeniciteit/immunologische events, hepatotoxiciteit, renale toxiciteit en ernstige injectieplaats reacties onderzoeken. Daarnaast is de registratiehouder verplicht gesteld educatiemateriaal ter beschikking te stellen voor voorschrijvers, patiënten en verzorgers.^[1]

Bij gebruik van volanesorsen staakten opvallend veel patiënten de behandeling: veertien patiënten in de volanesorsenarm (42,4%) vs. twee patiënten in de placeboarm (6,1%).^[15] Volgens de EPAR staakten tien patiënten in de volanesorsenarm (30,3%) en één patiënt in de placebo-arm (3,0%) de studie vrijwillig. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door het intensieve monitoringsprogramma dat frequente bloedplaatjescontroles, dosisaanpassingen [volanesorsen: 10 patiënten (30,3%) vs. placebo: 0 patiënten (0,0%)] en dosisonderbrekingen [volanesorsen: 11 patiënten (33,3%) vs. placebo: 6 patiënten (18,2%)] met zich meebrengt.^[2] Dit verkleint het gebruiksgemak en dit heeft gevolgen voor de therapietrouw. Ondanks dat FCS patiënten vanwege de impact van de ziekte op de kwaliteit van leven waarschijnlijk sterk gemotiveerd zijn, bemoeilijkt dit het langdurig gebruik van volanesorsen.

3.5

Ervaring

De ervaring met volanesorsen is weergegeven in **tabel 3**.

Tabel 3: Ervaring met volanesorsen

	volanesorsen ^[1]
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	2019
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Volanesorsen is gecontraïndiceerd bij chronische of onverklaarde trombocytopenie.^[1]

Specifieke groepen

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig voor oudere patiënten of voor patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld en deze patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd. Volanesorsen is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Het geneesmiddel wordt niet gemetaboliseerd via het cytochroom P450-enzymstelsel in de lever. Het is daarom onwaarschijnlijk dat dosisaanpassing vereist is bij patiënten met een leverfunctiestoornis.^[1]

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van volanesorsen te vermijden tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of volanesorsen of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden

gestaakt of dat behandeling met volanesorsen moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.^[1]

Interacties

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties met geneesmiddelen uitgevoerd. Klinisch relevante farmacokinetische interacties worden niet verwacht tussen volanesorsen en substraten, inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen en geneesmiddeltransporters.^[1]

Het is niet bekend of het risico van bloedingen wordt verhoogd door gelijktijdig gebruik van volanesorsen en antitrombotische middelen of geneesmiddelen die het aantal bloedplaatjes kunnen verlagen of de bloedplaatjesfunctie kunnen beïnvloeden.^[1]

Waarschuwingen en voorzorgen

Zorgvuldige controle op trombocytopenie is belangrijk tijdens de behandeling met volanesorsen. Stopzetting van bloedplaatjesaggregatieremmers/NSAID's/anti-coagulantia moet worden overwogen bij bloedplaatjeswaarden $<75 \times 10^9/l$. Behandeling met deze geneesmiddelen moet worden gestaakt bij bloedplaatjeswaarden van $<50 \times 10^9$. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om het onmiddellijk aan hun arts te melden als ze verschijnselen van bloeding ervaren, zoals petechiën, spontane bloeduitstortingen, subconjunctivale bloedingen of andere ongebruikelijke bloedingen, nekstijfheid, ongewone ernstige hoofdpijn of langdurig bloedverlies.^[1]

De volgende driemaandelijkse controles dienen te worden uitgevoerd:

- Routinecontrole met een urineteststrip voor controle op aanwijzingen van niertoxiciteit;
- Controle op levertoxiciteit middels serumleverenzymen en beoordeling van bilirubine;
- Beoordeling van de erytrocytbezinkingssnelheid voor monitoren van ontstekingen.^[1]

Bij behandeling met volanesorsen kunnen LDL-C-waarden stijgen.^[1]

Overig

In de klinische fase 3 onderzoeken testten 16% en 30% van de met volanesorsen behandelde patiënten positief voor antistoffen tegen het geneesmiddel tijdens een behandeling van respectievelijk 6 en 12 maanden. Er werd geen bewijs van een gewijzigd veiligheidsprofiel of een veranderde klinische respons gerelateerd aan de aanwezigheid van antistoffen tegen volanesorsen gevonden.^[1]

Alvorens behandeling met volanesorsen te beginnen, moeten de secundaire oorzaken van hypertriglyceridemie (bijvoorbeeld ongecontroleerde diabetes, hypothyroïdie) worden uitgesloten of afdoende worden behandeld.^[1]

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Volanesorsen is weergegeven in **tabel 4**. Het gebruiksgemak wordt voornamelijk beperkt door de noodzaak om elke twee weken de bloedplaatjeswaarden te laten controleren, aangezien hiervoor bloed dient te worden afgenomen. Daarnaast is driemaandelijkse nier- en levercontrole en monitoren van ontstekingen noodzakelijk.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Tabel 4: Gebruiksgemak van volanesorsen

	<i>volanesorsen^[1]</i>
Toedieningswijze	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	Start van de behandeling: Eenmaal per week gedurende drie maanden Onderhoudsbehandeling: Eenmaal per twee weken

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Eén CHMP lid was tegen registratie van volanesorsen. Een klinisch relevant voordeel op de incidentie pancreatitis, incidentie buikpijn en kwaliteit van leven is vooralsnog niet aangetoond. Daarnaast neemt het effect op triglyceridenwaarden gedurende de tijd af. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door tussentijdse dosisaanpassingen die nodig zijn vanwege veiligheidsoverwegingen. Volanesorsen gaat gepaard met ongunstige effecten waarvan de plotselinge en onverwachte ernstige afname in bloedplaatjesaantallen het meest zorgelijk is. Het is onbekend hoe dit in de klinische praktijk zal uitvallen. Daarnaast twijfelt het CHMP-lid of het voorgestelde PASS-onderzoek deze onzekerheden kan oplossen. Samengenomen concludeert dit CHMP-lid dat de baten-risico-balans van volanesorsen negatief is.^[2]

Tijdens het registratieproces stuurde de LPLD Alliance (tegenwoordig Action FCS genoemd), een organisatie die opkomt voor de belangen van patiënten met FCS, twee brieven naar de CHMP met daarin een beschrijving van de impact van de ziekte op de kwaliteit van leven en de impact van volanesorsen op patiënten die deelnamen aan de klinische studies. Twee vertegenwoordigers van deze organisatie namen deel aan de AHEG.^[2] De CHMP concludeerde, mede op basis van de input van de AHEG, dat de baten-risico-balans van volanesorsen positief is.^[2]

FCS betreft een zeldzame (1-2:1.000.000) en ernstige aandoening. Op dit moment is er geen behandeling anders dan best ondersteunende zorg.^[3] Volgens behandelaren is het vetbeperkte dieet zeer extreem en in de dagelijkse praktijk niet goed uitvoerbaar voor patiënten. Er is daarom behoefte aan nieuwe effectieve behandelopties.

Volanesorsen is geregistreerd als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was.^[1] Volanesorsen is in staat de triglyceridenspiegels klinisch relevant te verlagen. Op basis van ondersteunend bewijs is het aannemelijk dat dit, alhoewel in mindere mate, ook bij een lagere doseerfrequentie het geval is. Gelet op de zeldzaamheid van de aandoening is het niet haalbaar om op dit moment het gunstige effect van volanesorsen op de incidentie van acute pancreatitis aan te tonen. Aangezien bij een triglyceridenconcentratie >10 mmol/l het risico op pancreatitis met acute en hevige pijn boven in de buik groter is^[3], en volanesorsen tot klinisch relevant meer responders met een triglyceridenconcentratie <10 mmol/l leidt, is dit echter wel aannemelijk.

De meest voorkomende ongunstige effecten zijn een verminderd aantal trombocyten en reacties op de injectieplaats. De meeste lokale huidreacties waren mild, geen waren ernstig en losten meestal vanzelf op. Het risico op volanesorsen-gerelateerde ernstige trombocytopenie is de reden van de invoering van een intensief monitoringsprogramma. Ondanks dat er plotselinge, onverwachte ernstige afnames in bloedplaatjesaantallen kunnen optreden, lijkt volanesorsen, gelet op de volgende zaken, veilig in gebruik:

- FCS is een ernstige aandoening;
- Een effectieve behandeling ontbreekt;
- Volanesorsen leidt tot klinisch relevante verlagingen van triglyceridenspiegels bij patiënten die in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken;

- De patiënt wordt tijdens de behandeling intensief gemonitord;
- De patiënt wordt voorafgaand aan de behandeling goed geïnformeerd over de potentiële risico's en hoe daarnaar te handelen.

De verwachting is echter dat een deel van de patiënten de noodzaak van extra bloedcontroles, tussentijdse dosisaanpassingen en/of dosisonderbrekingen te belastend vindt om volanesorsen langdurig te blijven gebruiken. Het Zorginstituut concludeert dat indien patiënten in staat zijn volanesorsen langdurig te gebruiken, volanesorsen ook op de lange termijn de triglyceridenspiegels klinisch relevant kan verlagen.

4.2

Eindconclusie

Volanesorsen als aanvulling op het dieet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Niet van toepassing.

5.2 Nieuw advies

De behandeling van familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) richt zich op het verlagen van de plasmatriglyceriden in het bloed met als doel acute pancreatitis te voorkomen. Bij zeer hoge plasmaconcentraties is de eerste stap het verlagen van plasmatriglyceriden middels vetarm dieet (MCT-dieet) en op proef een behandeling met een fibraat. Indien dit leidt tot onvoldoende verlaging van de triglyceridenpiegel dan kan volanesorsen worden ingezet om de triglyceridenwaarden te laten dalen. Vanwege het risico op ernstige trombocytopenie en potentieel ernstige bloedingen dienen de bloedplaatjeswaarden gedurende de behandeling met volanesorsen iedere twee weken of, indien daar aanleiding toe is, vaker te worden gemonitord.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library 18 oktober 2021 met de volgende zoektermen:

('FCS' OR 'familial chylomicronemia syndrome') AND ('volanesorsen' OR 'Waylivra')
Article types: *Clinical Trial Phase III, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review*

De search leverde vier hits op, waarvan twee publicaties voldeden aan de inclusiecriteria. Beide publicaties rapporteren over de APPROACH-studie:

- Witztum *et al.* (2019) APPROACH^[15]
- Blom *et al.* (2018) APPROACH^[18]

Eén publicatie rapporteert over de COMPASS-studie. Dit betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase 3 studie bij 114 patiënten met multifactoriële ernstige hypertriglyceridemie. In deze studie is een klein cohort van 7 patiënten met FCS geïnccludeerd. Omdat de patiëntpopulatie niet aansluit bij de PICO, neemt het Zorginstituut de resultaten van deze studie mee als ondersteunend bewijs:

- Gouni-Berthold *et al.* (2021) COMPASS^[17]

Daarnaast is in de EPAR gerapporteerd over de CS7-studie^[2]. Deze doorlopende multicenter, open-label fase 3-extensiestudie is ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van toediening en langdurig gebruik met volanesorsen te evalueren bij patiënten met FCS (N=68, follow-up duur: 52 weken). De resultaten van deze studie neemt het Zorginstituut eveneens mee als ondersteunend bewijs.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Witztum <i>et al.</i> , 2019 ^[15] , Blom <i>et al.</i> , 2018 ^[18] APPROACH	Gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase 3 studie Dieet stabilisatie run-in periode: 6 weken Follow-up duur: 52 weken Veiligheidsfollow-up: ... weken	Gescreend: N=130 Gerandomiseerd: N=67 FAS: N=66 (één patiënt trok zich terug voordat werd gestart met placebo. Deze patiënt werd niet geïncludeerd in de analyses.)	Patiënten ≥18 jaar met FCS, bevestigd via een genetische test of lage LPL-activiteit (<20% van de normale range), die na een 6 weken dieet stabilisatieperiode met minder dan 20 g vet per dag nuchtere triglyceridenwaarden ≥8,5 mmol/l hadden. Deelname van patiënten zonder eerder doorgemaakte pancreatitis was beperkt tot 28% van het totale cohort.	Volanesorsen natrum (n=33) 300 mg subcutaan eenmaal per week (overeenkomend met 285 mg volanesorsen) Placebo (n=33) subcutaan eenmaal per week Stratificatiefactoren: • Wel/geen historie pancreatitis • Wel/geen gebruik van fibraten/n-3 vetzuren/beiden Een reductie van de dosering naar eenmaal per twee weken was toegestaan wanneer onacceptabele ongunstige effecten optraden.	Primair eindpunt: Procentuele verandering in nuchtere triglyceridenwaarden van baseline tot het eind van maand 3 (gemiddelde waarden van week 12 en week 13).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Gouni-Berthold <i>et al.</i> , 2021 ^[17]	COMPASS-studie. In de studie zijn 114 patiënten met multifactoriële ernstige hypertriglyceridemie geïncludeerd, waarvan slechts 7 patiënten met FCS. Omdat de patiëntenpopulatie niet volledig aansluit bij de PICO, betreft het Zorginstituut deze studie als ondersteunend bewijs in het beoordelingsrapport.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2019	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) volanesorsen (Waylivra®)
EMA ^[2]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) volanesorsen (Waylivra®)
FMS ^[3]	2018	Erfelijke dyslipidemie in de 2 ^e en 3 ^e lijn
The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) ^[8]	2016	2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Bijlage 5: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking van volanesorsen versus placebo als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Volanesorsen 33 mean bTG=25,6 mmol/l 30 bTG≥8,5 mmol/l	Placebo 33 mean bTG=24,3 mmol/l 31 bTG≥8,5 mmol/l	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Incidentie van optreden van episoden van acute pancreatitis (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	zeer ernstig ^b	–	1/33 (3,0%) 1 voorval in totaal	3/33 (9,1%) 4 voorvallen in totaal	RR=0,33* (0,04–3,04)	61 minder per 1.000 (van 87 minder tot 185 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	---------------------------	---	------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------	---	-------------------	----------

Verandering in nuchtere triglyceridenspiegel (follow up: 3, 6 en 12 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	3 maanden	Baseline: 25,6 mmol/l -19,3 mmol/l (-23,6 – -15,0) -76,5% (-97,4 – -55,5) <u>Respons ≤10 mmol/l</u> 24/30 (80,0%)	Baseline: 24,3 mmol/l +1,0 mmol/l (-3,4 – +5,5) +17,6% (-4,0 – +39,2) <u>Respons ≤10 mmol/l</u> 3/31 (9,7%)	RR=8,27* (2,78–24,59)	Δ-20,3 mmol/l** Δ-94,1% (-121,7 – -66,6) [‡] 704 meer per 1.000 (van 172 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
					6 maanden	Baseline: 25,6 mmol/l -15,6 mmol/l -53% <u>Respons ≤10 mmol/l</u> 14/30 (80,0%)	Baseline: 24,3 mmol/l +2,53 mmol/l +25% <u>Respons ≤10 mmol/l</u> 1/31 (3,2%)	RR=14,47* (2,03–103,29)	Δ-18,13 mmol/l** Δ-77,8% (-106,4 – -49,1) 435 meer per 1.000 (van 33 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
					12 maanden	Baseline: 25,6 mmol/l -11,1 mmol/l -40% <u>Respons ≤10 mmol/l</u> 11/30 (36,7%)	Baseline: 24,3 mmol/l +0,44 mmol/l +9% <u>Respons ≤10 mmol/l</u> 3/31 (9,7%)	RR=3,79* (1,17–12,25)	Δ-11,54 mmol/l** Δ-49,1% (-94,7 – -3,5) 270 meer per 1.000 (van 16 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕○○ LAAG	

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport volanesorsen (Waylivra®) als aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd FCS met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was | 2 december 2021

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Volanesorsen 33 mean bTG=25,6 mmol/l 30 bTG≥8,5 mmol/l	Placebo 33 mean bTG=24,3 mmol/l 31 bTG≥8,5 mmol/l	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	zeer ernstig ^d	–	2/33 (6,1%)	0/33 (0,0%)	RR=5,00* (0,25–100,32)	61 meer per 1.000**	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	---------------------------	---	-------------	-------------	---------------------------	---------------------	-------------------	----------

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	ernstig ^e	–	9/33 (27,3%)	0/33 (0,0%)	RR=19,00* (1,15–313,64)	273 meer per 1.000**	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	----------------------	---	--------------	-------------	----------------------------	----------------------	--------------	----------

* Berekend met Review Manager 5.4.1

** Zelf berekend

bTG: Baseline triglyceridenwaarde; CI: Confidence interval; RR: Relatief risico

Toelichting

- a: Tijdens de klinische studie werd 285 mg volanesorsen eenmaal per week gedoseerd en werd dosisverlaging naar eenmaal per twee weken alleen toegepast indien daar aanleiding voor was. In de SmPC van volanesorsen wordt geadviseerd 285 mg volanesorsen eenmaal per week gedurende 3 maanden te doseren en daarna 285 mg volanesorsen eenmaal per twee weken te doseren, om het risico op trombocytopenie te verkleinen. Door de dosisverlaging kunnen de (on)gunstige effecten van volanesorsen in de klinische praktijk lager uitvallen.
- b: De puntschatter suggereert een lager risico op pancreatitis bij gebruik van volanesorsen. Vanwege de lage incidenties is het 95%-betrouwbaarheidsinterval zeer breed en worden beide klinische relevantiegrenzen overschreden. Daardoor bestaat de kans dat het risico op pancreatitis bij gebruik van volanesorsen even hoog of zelfs hoger is dan bij placebobehandeling.
- c: De puntschatter suggereert een hoger risico op respons bij gebruik van volanesorsen. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico overschrijft één van de twee klinische relevantiegrenzen, waardoor de kans bestaat dat volanesorsen tot een niet klinisch relevant hoger percentage responders leidt dan placebo.
- d: De puntschatter suggereert een hoger risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten bij gebruik van volanesorsen dan bij gebruik van placebo. Vanwege de lage incidenties is het 95%-betrouwbaarheidsinterval zeer breed en worden beide klinische relevantiegrenzen overschreden. Daardoor bestaat de kans dat het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten bij gebruik van volanesorsen een hoog of zelfs lager is dan bij placebobehandeling.
- e: De puntschatter suggereert een hoger risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten bij gebruik van volanesorsen dan bij gebruik van placebo. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijft één van de twee klinische relevantiegrenzen. Daardoor bestaat de kans dat volanesorsen tot een gelijk aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten leidt als placebo.

Literatuur

1. EMA. SmPC volanesorsen (Waylivra®). 2019.
2. EMA. EPAR volanesorsen (Waylivra®). 2019.
3. Federatie Medisch Specialisten. Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn. 2018.
4. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). Referentiewaarden triglyceriden. 2021. Geraadpleegd op 8 november 2021 via <https://www.nvkc.nl/algemeen-overzicht-referentiewaarden>.
5. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl* 2010; 11: 55-60.
6. Symersky T, van Hoorn B and Masclee AA. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *Jop* 2006; 7: 447-53.
7. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse volanesorsen (Waylivra®). 2021.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
9. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15: 415-23.
10. Gaudet D, Stroes ES, Méthot J, et al. Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis. *Hum Gene Ther* 2016; 27: 916-25.
11. Pedersen SB, Langsted A and Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1834-42.
12. Rashid N, Sharma PP, Scott RD, et al. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 880-90.
13. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, et al. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157.
14. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 162-4.
15. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531-42.
16. EMA. SmPC alipogeen tiparvovec (Glybera). 2012. Geraadpleegd op via.
17. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 264-75.
18. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 1234-43.e5.



Budget impact analyse van volanesorsen (Waylivra®) voor volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico op pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende is

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 22 november 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021024679
Volgnummer	2021024793
	LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Swedish Orphan Biovitrum

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budget impact analyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als volanesorsen (Waylivra®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Volanesorsen (Waylivra®) is geregistreerd voor 'volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico op pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was'.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

FCS is een zeer zeldzame aandoening waarbij lipoproteïne lipase (LPL) niet goed werkt of niet wordt aangemaakt waardoor triglyceride niet goed gemetaboliseerd kan worden. Hierdoor hebben patiënten met FCS te maken met sterk verhoogde triglyceridenspiegels in het bloed, vaak in de vorm van chylomicronen. Chylomicronen zijn grotere lipoproteïnedeeftjes die onder andere triglyceriden vervoeren vanuit de darmen naar het bloed en de lymfe. Een verhoogde aanwezigheid van chylomicronen, ook wel hyperchylomicronemie genoemd, kan de microcirculatie (bloedsomloop door de kleinste aders) doen afnemen wat ernstige gevolgen kan hebben. Een van deze ernstige gevolgen is pancreatitis ^[1].

Momenteel zijn er geen effectieve medicamenteuze behandelopties beschikbaar voor patiënten met FCS. Het wordt aangeraden om een sterk vetbeperkt dieet te volgen om zo de inname van triglyceriden te beperken ^[2]. Verder wordt volgens de Nederlandse richtlijn geadviseerd om de aanbevelingen volgens 'ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias' aan te houden voor de behandeling van FCS ^[2, 3]. Volgens de meest recente ESC/EAS richtlijn van 2019 wordt een fibraat (fenofibrate) met omega-3 vetzuur aanbevolen als aanvullende triglyceridenverlagende therapie naast het vetbeperkte dieet ^[3]. Echter, deze middelen werken alleen wanneer het metabolisme van triglyceriden dusdanig is aangetast door de aanwezige mutatie(s). Doordat bij patiënten met FCS meestal weinig tot geen functionerend LPL hebben, is deze behandeling voor FCS-patiënten beperkt effectief ^[4]. Daarnaast kan volgens de ESC/EAS richtlijn lomitapide (Lojuxta®) bij ernstige gevallen worden overwogen ^[3]. Echter, dit middel is alleen geregistreerd voor patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) en wordt in de Nederlandse praktijk niet ingezet bij patiënten met FCS ^[5].

Vanwege de zeldzaamheid van FCS, wordt aangeraden dat patiënten behandeld worden in een behandelcentrum dat gespecialiseerd is in zeldzame erfelijke dyslipidemie. Momenteel zijn het Amsterdam UMC en Erasmus MC erkend als expertisecentra ^[2].

Volanesorsen is een antisense oligonucleotide dat de vorming van apoC-III kan

remmen. ApoC-III is een eiwit dat het triglyceridenmetabolisme en de klaring van chylomicronen en andere triglyceriderijke lipoproteïnen reguleert. Door dit middel wordt metabolisme van triglyceriden mogelijk gemaakt ^[6]. Het kan worden ingezet wanneer de respons op dieet en triglyceridenverlagende middelen onvoldoende is (bij patiënten met een hoog risico op pancreatitis is).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

FCS is een zeldzame aandoening met een prevalentie van ongeveer 1-2 gevallen per miljoen inwoners. Met ongeveer 17,5 miljoen inwoners in Nederland [7], zijn er naar schatting 18 tot 35 FCS-patiënten in Nederland. Aangezien niet bekend is hoeveel FCS-patiënten Nederland exact telt, wordt er door het Zorginstituut in deze BIA uitgegaan van het gemiddelde: 26 patiënten $((17,5+35)/2=26,3)$. Als er eenmaal een pancreatitis episode geweest is, is er een kans op een recidief. Bij ongeveer 50% van de FCS-patiënten treedt er recidiverende acute pancreatitis op [1]. Aangezien volanesorsen geïndiceerd is voor FCS-patiënten met een hoge kans op pancreatitis, zouden er ongeveer 13 patiënten in aanmerking komen voor deze behandeling $(26,3*50\%=13,1)$.

Er is momenteel geen schatting bekend van de incidentie van FCS. Aangezien de incidentie waarschijnlijk laag is, is er in deze BIA uitgegaan van een gelijkblijvend patiëntenaantal per jaar.

Behandelduur

In de klinische studie is naar voren gekomen dat na 52 weken nog 58% van de deelnemers volanesorsen gebruikte [8]. Vanwege bijwerkingen die zijn opgetreden tijdens de klinische studie wat resulteerde in uitval van studiedeelnemers, is de uiteindelijke aanbevolen dosering verlaagd [6], waardoor het lastig is in te schatten hoe lang de patiënten volanesorsen zullen gaan gebruiken. Om deze reden rekent het Zorginstituut met twee scenario's: scenario 1 waarbij 42% (100%-58%) van de patiënten na 6 maanden stopt met het gebruik van volanesorsen en waarbij de overige 58% het middel chronisch gebruikt; en scenario 2 waarbij chronisch gebruik voor alle geïndiceerde patiënten wordt aangenomen (zie Tabel 1).

Therapietrouw

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

Marktpenetratie

De marktpenetratie wordt geschat op 50% in het eerste jaar, 75% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar (zie Tabel 1). Deze opbouw wordt verwacht omdat er vanuit wordt gegaan dat behandeling van volanesorsen pas ingezet gaat worden wanneer de patiënt sterk verhoogde triglyceridespiegels in het bloed heeft en/of veel FCS-gerelateerde klachten ervaart.

Off-label gebruik en indicatieverbreding

Het Zorginstituut sluit niet uit dat volanesorsen op den duur eerder ingezet gaat worden bij FCS-patiënten met een verhoogde triglyceridenspiegel.

Ook sluit het Zorginstituut niet uit dat volanesorsen mogelijk ook ingezet zou kunnen worden bij andere patiënten met verhoogde triglyceridelevels, waaronder patiënten met type-2-diabetes [9].

In een andere klinische studie - de BROADEN studie - is de effectiviteit van volanesorsen onderzocht voor de indicatie familiale partiële lipodystrofie (FPL) [10]. De registratiehouder van volanesorsen heeft middels een brief (april 2021) kenbaar gemaakt dat het middel momenteel niet verder ontwikkeld zal worden voor FPL.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico op pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met volanesorsen

Scenario 1	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal FCS-patiënten in Nederland	26	26	26
Aantal FCS-patiënten met kans op recidiverende pancreatitis (50%)	13	13	13
Marktpenetratie	50%	75%	100%
Aantal patiënten dat met volanesorsen zal starten			
Waarvan chronisch gebruik (58%)	4	2	2
Waarvan gestopt wordt na 6 maanden (42%)	3	1	1
Aantal patiënten dat al eerder met volanesorsen is gestart	-	4	6
Totale aantal patiënten dat jaarlijks volanesorsen zal gebruiken	7	7	9
Scenario 2	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal FCS-patiënten in Nederland	26	26	26
Aantal FCS-patiënten met kans op recidiverende pancreatitis (50%)	13	13	13
Marktpenetratie	50%	75%	100%
Aantal patiënten dat met volanesorsen zal starten (en het middel chronisch gebruikt)	7	3	3
Aantal patiënten dat al eerder met volanesorsen is gestart	-	7	10
Totale aantal patiënten dat jaarlijks volanesorsen zal gebruiken	7	10	13*

*in deze tabel staan afgeronde aantallen gepresenteerd. In de berekeningen is echter pas afgerond na het toepassen van de marktpenetratie.

Er wordt aangenomen dat patiënten aan het begin van het jaar starten met volanesorsen omdat het om prevalentie patiënten gaat.

2.2 Substitutie

Volanesorsen wordt voorgeschreven als aanvulling op een sterk vetbeperkt dieet. Aangezien andere triglyceridenverlagende middelen beperkt effectief zijn voor patiënten met FCS, wordt er in deze BIA aangenomen dat volanesorsen geen geneesmiddelen substitueert.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van volanesorsen (Waylivra®) bedraagt €11.200 per voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Een voorgevulde spuit bevat 285 mg volanesorsen in een oplossing van 1,5 ml. De patiënt kan het middel zelf toedienen.

Gedurende de eerste 12 weken van de behandeling, wordt 1 subcutane injectie (285 mg in 1,5 ml) per week aanbevolen. Vanaf week 13, wordt de frequentie verlaagd naar 1 injectie per 2 weken. Patiënten hebben hierdoor 32 ($12 + (52 - 12) / 2 = 32$)

injecties nodig in het eerste jaar van de behandeling en 26 ($52/2=26$) injecties in vervolgjaren. Hiermee bedragen de kosten van volanesorsen €358.400 in het eerste jaar en €291.200 in vervolgjaren. Patiënten die na 6 maanden stoppen, gebruiken 19 injecties ($12+(26-12)/2=19$), wat €212.800 zal bedragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt aangenomen dat er 26 patiënten met FCS in Nederland zijn, waarvan er 13 in aanmerking komen voor gebruik van volanesorsen.
- In scenario 1 wordt aangenomen dat 42% van de patiënten na 6 maanden stopt met het gebruik van volanesorsen en dat de overige 58% van de patiënten volanesorsen chronisch gebruikt.
- In scenario 2 wordt aangenomen dat alle patiënten die in aanmerking komen voor het gebruik van volanesorsen, het middel chronisch gebruiken.
- De marktpenetratie is 50% in het eerste jaar, 75% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar.
- Patiënten starten aan het begin van het jaar met de behandeling.
- De therapietrouw is 100%
- Er vindt geen substitutie van een ander geneesmiddel plaats.

3 Budget impact analyse

In Tabel 2 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer volanesorsen aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico op pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was. Er zijn twee scenario's doorgerekend waarbij er gerekend is met verschillende aannames omtrent de behandelduur. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Daarnaast zal het gebruik van volanesorsen gepaard gaan met kosten omtrent de frequente monitoring van de hoeveelheid aanwezige bloedplaatjes. De behandeling kan mogelijk ziekenhuisopnames voorkomen wanneer het aantal patiënten met een pancreatitis afneemt. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Op basis van scenario 1 komen de totale meerkosten van volanesorsen binnen het farmaciebudget uit op €2,1 miljoen tot €2,7 miljoen per jaar. Op basis van scenario 2 komen de totale meerkosten uit op €2,5 miljoen tot €4,0 miljoen per jaar.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van volanesorsen aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico op pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was

Scenario 1	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	50%	75%	100%
Aantal startende behandelingen			
Waarvan chronisch gebruik (58%)	4*358.400	2*358.400	2*358.400
Waarvan 6 maanden gebruik (42%)	3*212.800	1*212.800	1*212.800
Aantal voortgezette behandelingen	-	4*291.200	6*291.200
Totale kosten/jaar volanesorsen	€2.072.000	€2.094.400	€2.676.800
Scenario 2	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	50%	75%	100%
Aantal patiënten (totaal)			
Aantal startende behandelingen	7*358.400	3*358.400	3*358.400
Aantal voortgezette behandelingen	0	7*291.200	10*291.200
Totale kosten/jaar volanesorsen	€2.508.800	€3.113.600	€3.987.200

4 Conclusie

De behandeling met volanesorsen (Waylivra®) van volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom met een hoog risico op pancreatitis waarbij de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende is, kost €358.400 per patiënt in het eerste jaar en €291.200 per patiënt in vervolgjaren.

Er bestaat onzekerheid over het precieze aantal patiënten wat volanesorsen zal gaan gebruiken en de behandelduur.

In scenario 1 wordt aangenomen dat 58% van de FCS-patiënten het middel chronisch zal gebruiken en dat 42% na 6 maanden stopt met het gebruik ervan. Dit scenario komt uit op meerkosten van €2,7 miljoen ten laste van het farmaciebudget in jaar 3. Op basis van scenario 2, waarbij uit is gegaan van chronisch gebruik door alle patiënten die voor volanesorsen in aanmerking komen, komen de meerkosten in jaar 3 uit op €4,0 miljoen.

Rekening houdend met de aannames omtrent de patiëntenaantallen, marktpenetratie en behandelduur en uitgaande van een therapeutische meerwaarde zal opname op lijst 1B van het GVS van volanesorsen (Waylivra®) bij volwassen patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico op pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,1-2,5 miljoen in het eerste jaar, €2,1-3,1 miljoen in het tweede jaar en €2,7-4,0 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

5 Referenties

1. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Hypertriglyceridemia* 2016; 10: 680-1.
2. Federatie Medisch Specialisten. Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn. 2018. Geraadpleegd op 28 juni 2021 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/marker_streefwaarde_en_behandeling/hypertriglyceridemie_met_chylomicronen_vldl.html.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
4. Brahm AJ and Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 352-62.
5. Farmacotherapeutisch kompas. Lomitapide. 2021. Geraadpleegd op 23 juni 2021 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lomitapide>.
6. EMA. SmPC Waylivra. 2020. Geraadpleegd op via.
7. CBS. Bevolkingsteller. 2021. Geraadpleegd op 28 juni 2021 via <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsteller/>.
8. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531-42.
9. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, et al. Antisense-Mediated Lowering of Plasma Apolipoprotein C-III by Volanesorsen Improves Dyslipidemia and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 1408-15.
10. Esan O and Wierzbicki AS. Volanesorsen in the Treatment of Familial Chylomicronemia Syndrome or Hypertriglyceridaemia: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2623-36.
11. CBS. Jaarmutatatie consumentenprijsindex; vanaf 1963. 2021. Geraadpleegd op 28 juni 2021 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/70936NED/table?fromstatweb>.
12. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linder N, Bouwmans C, et al. *Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg*. 2015.