

verslag

90
Adviescommissie Pakket

Datum
19 januari 2021

Onze referentie
2021002508

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	15 januari 2021, 11.30 uur
Aanwezig	Romke van der Veen (voorzitter) Jan van Busschbach Marcel Canoy Carina Hilders Carla Hollak Hans Gelderblom Cor Oosterwijk Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Jos Schols

1 Opening en mededelingen

5 De voorzitter opent de vergadering. Hij vraagt de aanwezigen die geen lid zijn van de ACP om hun camera en microfoon uit te zetten. Op deze manier heeft hij beter overzicht. De voorzitter zal aangeven wanneer een inspreker zijn camera en microfoon aan mag zetten. De voorzitter deelt mee dat Jos Schols verhinderd is, maar dat hij zijn vragen en opmerkingen gedeeld heeft met de commissie. De leden zullen zijn reactie inbrengen in de discussie. Hij vraagt of er nog leden zijn 10 met een conflicterend belang bij de casus givosiran? Cor Oosterwijk meldt dat hij weliswaar directeur is van de patiëntenorganisatie VSOP, een patiëntenorganisatie voor zeldzame aandoeningen, maar dat hij geen conflicterend belang heeft. De voorzitter geeft aan dat het goed is dit te melden, maar dat hij de mening deelt dat er geen sprake is van een conflicterend belang.

15 De secretaris meldt dat de brief die de patiëntenvereniging heeft gestuurd, weliswaar niet op de website is geplaatst, maar wel is gedeeld met de commissie. De patiëntenvereniging, de beroepsgroep en de fabrikant hebben een verzoek ingediend om in te spreken.

2 Verslag van de vergadering van 11 december 2020 (89)

20 Er zijn geen opmerkingen bij of naar aanleiding van het verslag. Het verslag wordt vastgesteld.

25 **3 Stukken ter kennisgeving**

Er zijn geen vragen over de stukken ter kennisgeving.

4 GVS geneesmiddel givosiran (Givlaari®) bij de behandeling van acute hepatische porfyrie

30 Een medewerker leidt het onderwerp in met een presentatie (bijlage 1). De
voorzitter bedankt de medewerkster en vraagt of leden vragen hebben. Cor
Oosterwijk geeft aan dat hij een advies en een vraag heeft. Hij adviseert om ook
35 patiënten te betrekken bij het opstellen van het weesgeneesmiddelen-
arrangement, zoals dat bijvoorbeeld ook is gebeurd bij de casus aHUS. Daarnaast
heeft hij een vraag over de ziektelast. Mathematisch zal het vast kloppen, maar
gezien de symptomen had hij een hogere ziektelast verwacht. Hij vraagt zich af
40 waar dat aan ligt en vraagt of het er soms mee te maken heeft dat de symptomen
niet continu zijn? Een andere medewerkster antwoordt dat er bij de bepaling van
de ziektelast rekening wordt gehouden met zowel de overleving als de kwaliteit
van leven. In dit geval is alleen de kwaliteit van leven aangedaan. Jan van
Busschbach vond het bij het lezen van het dossier moeilijk te begrijpen dat een
45 geneesmiddel dat meer dan een half miljoen euro per jaar kost, maar een
kosteneffectiviteit heeft van 200.000 euro per QALY. Komt dat door vermindering
van het aantal aanvallen? De medewerkster antwoordt dat wanneer givosiran
wordt ingezet ook de inzet van heem wordt verminderd. Heem is erg duur. Jan
van Busschbach leest in voorlegger dat de gemiddelde kosten van een
50 levenslange behandeling van één patiënt ongeveer 3,7 miljoen euro kost. Dat zou
betekenen dat een patiënt maar 7 jaar gebruik maakt van het middel. Als hij het
goed begrepen heeft, betreft het een chronische ziekte die meestal optreedt
tussen de 30-40 jaar. Hij vraagt zich af hoe het komt dat een levenslange
55 behandeling dan maar 7 jaar is. De medewerkster antwoordt dat de aandoening
inderdaad meestal begint tijdens de vruchtbare periode, meestal op een leeftijd
van 30-40 jaar. De klachten nemen meestal ook weer af bij start van de
menopauze. Het betreft een gemiddelde, waarbij de ene patiënt twee jaar
60 behandeld wordt en een ander twintig. Marcel Canoy viel het bij een plaatje uit de
presentatie op dat het effect tussen placebo en givosiran na een maand of 6 sterk
vermindert. Hij vraagt of dit klopt en of langdurige behandeling dan wel is
aangewezen. Carla Hollak verklaart dat na zes maanden de patiënten uit de
65 placebo-arm ook over werden gezet op givosiran, waardoor het verschil in
effectiviteit kleiner werd. Marcel Verweij vindt het mooi dat givosiran acute
aanvallen voorkomt. De vraag die hij heeft, maar misschien meer een vraag voor
de beroepsgroep is, is hoe je bij nieuwe patiënten weet of het geholpen heeft. Hij
70 vraagt zich af of er criteria opgesteld kunnen worden op basis waarvan gestopt
zou kunnen worden met het middel. De medewerkster stelt voor deze vraag aan
de beroepsgroep te stellen. Hans Gelderblom is van mening dat uit de figuur
duidelijk naar voren komt dat er niet zoveel verschil is tussen de dosering met 2,5
mg en 1.25 mg. Ook leidt ongeveer 30% van de patiënten aan lever- en
nierstoornissen. Hij is dan ook benieuwd of de beroepsgroep heeft nagedacht om
met 1.25 mg te starten en pas te verhogen als daar reden toe is. De
medewerkster deelt mee dat de EMA de dosering heeft vastgesteld op 2,5 mg,
75 maar dat zij het een goed idee vindt om deze vraag aan de beroepsgroep te
stellen. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter nodigt mevrouw Van Zeggeren uit om in te spreken namens de
75 patiëntenvereniging. Zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Haar
inspreektest is bijgevoegd als bijlage 2. De voorzitter bedankt mevrouw Van

Zeggen voor haar inspraak en vraagt of de leden nog vragen hebben. Marcel Canoy heeft een vraag met betrekking tot de aanvallen. Hij begrijpt dat het aantal erg kan wisselen, maar is benieuwd waaraan hij moet denken. De insprekerster antwoordt dat het aantal inderdaad sterk wisselt, maar dat de arts, die ook nog zal inspreken, daar beter zicht op heeft. Carina Hilders vraagt zich af, gezien de onbekendheid van de aandoening, of de patiëntenvereniging zicht heeft op het aantal patiënten dat wordt gemist. De insprekerster geeft aan dat zij wel weet dat het gemiddeld drie tot vijf jaar duurt voordat de diagnose wordt gesteld. Zij kan geen aantal noemen. Ze weet dat er 700 dragers zijn en dat 150 patiënten bekend zijn in het Erasmus, maar zij verwacht dat er meer mensen zijn die klachten hebben, maar een verkeerde diagnose krijgen. Hierop heeft Carina Hilders een vervolgvraag, namelijk wat de patiëntenvereniging eraan doet om bekendheid van de ziekte te vergroten. De insprekerster antwoordt dat de vereniging recent is opgestart en al bijna 50 leden heeft. Door Covid-19 heeft er nog geen bijeenkomst plaatsgevonden. Het doel is wel om deze aandoening meer bekendheid te geven. Marcel Verweij vraagt of de insprekerster wat meer kan vertellen over de duur van een aanval. De insprekerster antwoordt dat een aanval 1 tot 1,5 dag duurt voordat ze afzwakt, mits de aanval herkend wordt. De voorzitter begrijpt dat zo'n 60% van de patiënten arbeidsongeschikt is. Zijn vraag is of de insprekerster verwacht dat dit percentage zal gaan dalen als het middel wordt vergoed. De insprekerster is daarvan overtuigd. Chronische vermoeidheid is een gevolg van de aanvallen en blijft voortduren ook als de aanval voorbij is. Als er geen aanvallen meer komen, zullen deze restklachten ook gaan afnemen. Er zal wel verschil zijn tussen patiënten die al 20 jaar aanvallen hebben en patiënten die net een eerste aanval hebben. Er zijn verder geen vragen. De voorzitter bedankt de insprekerster.

De voorzitter nodigt mevrouw Langendonk uit om namens de beroepsgroep in te spreken. Zij is arts in het porfyrie centrum in het Erasmus. Er is geen sprake van conflicterende belangen. Zij zal proberen haar inspraak te beperken tot vijf minuten, maar gezien het aantal vragen dat zojuist al is gesteld, is ze niet zeker of dat helemaal gaat lukken. Zij toont een presentatie (bijlage 3, PM). De voorzitter dankt de insprekerster voor haar duidelijke toelichting en vraagt of er nog vragen zijn. Carla Hollak bedankt de insprekerster eveneens. Het is haar duidelijk geworden hoeveel invloed dit geneesmiddel heeft op het leven van een patiënt. Haar vraag gaat over de onzekerheid over lange termijn, in het bijzonder daarbij de achteruitgang van de nier- en leverfunctie. Zij vraagt zich af of dat gemonitord gaat worden en of de insprekerster verwacht dat het middel daarop een gunstig effect kan hebben. Daarnaast is zij benieuwd of de beroepsgroep ook aan het voorkomen van spillage heeft gedacht. De insprekerster geeft aan nog niet te beschikken over gegevens over lange termijn complicaties. Dat zal nog onderzocht moeten worden. Verhogingen van bepaalde markers lijken verantwoordelijk te zijn voor de complicaties, maar dat is nog een hypothese. De toekomst zal moeten uitwijzen of nierproblemen afnemen door gebruik van givosiran. De beroepsgroep houdt rekening met spillage door patiënten te clusteren. Carla Hollak ziet in de data dat er meer nierproblemen gevonden werden in de behandelde arm. De insprekerster antwoordt dat dit klopt en dat dit een aandachtspunt is, maar op den duur is er sprake van normalisatie op groepsniveau. Zij licht toe dat stoppen met de behandeling overwogen wordt als er sprake blijft van complicaties. Er zijn nog geen aanwijzingen dat nierdialyse moet worden ingezet. Marcel Canoy vindt het mooi om te zien dat de insprekerster zo enthousiast wordt van het middel. Daar wordt de commissie ook blij van. Het is

130 voor de commissie echter ook van belang om objectief te blijven. In het dossier staat beschreven dat de aandoening niet leidt tot een kortere levensduur, terwijl de inspreekster net in haar presentatie aangeeft dat het om een levensbedreigende aandoening gaat. Hij vraagt waar dit verschil van inzicht door komt. Een ander punt is dat de inspreekster antwoordt gaf op een vraag op basis van ervaringen bij één patiënt. Wellicht dat hij dit verkeerd begrepen heeft, maar

135 de mate van evidentie verontrust hem. De inspreekster deelt deze zorg. Het betreft echter een zeldzame aandoening met zes patiënten in Nederland. Grote studies zijn niet mogelijk, het is een vervelend argument, maar in dit veld is niet veel mogelijk. Marcel Canoy begrijpt dat het al in andere landen wordt vergoed en vraagt zich af of deze ervaringen uit het buitenland benut worden. De

140 inspreekster is dat met Marcel Canoy eens. Zij dacht begrepen te hebben dat de commissie inzicht wilde in de Nederlandse populatie, vandaar dat zij daaraan aandacht heeft besteed in haar presentatie. Ervaringen uit andere landen wordt zeker benut. Uit de wereldliteratuur komt naar voren dat er wel sprake is van sterfte bij patiënten met deze aandoening. Deze oversterfte is echter niet

145 zichtbaar in de Explore studie. De medewerkster licht toe dat de ziektelast is bepaald op basis van het onderzoek, waarbij gekeken wordt naar hoe hoog de ziektelast is van patiënten die de standaardbehandeling krijgen en dus niet naar hoe hoog die is zonder behandeling. Het klopt dat deze aandoening onbehandeld een levensbedreigend is. Cor Oosterwijk heeft nog een meegever. Hij ziet een rol voor het expertisecentrum weggelegd bij tijdige erkenning van de aandoening en het vergroten van de kennis over de aandoening. Daarnaast hoopt hij dat bij het opstellen van de gepast gebruik afspraken ook de patiëntenorganisatie betrokken wordt. De inspreekster geeft aan dat tijdens de jaarlijkse presentatieavond van de internisten deze aandoening aandacht heeft gekregen. Daarnaast zullen zij zeker

150 patiënten betrekken bij het opstellen van de gepast gebruik afspraken. Daarnaast vraagt Cor Oosterwijk of de inspreekster nog mogelijkheden ziet wat betreft genetische diagnostiek. De inspreekster geeft aan dat zij genetische diagnostiek op landelijk niveau niet zinvol acht. Zij doen wel aan familie counseling. Hans Gelderblom heeft een vraag over de dosering. Er is sprake van slechts een klein verschil in effect tussen beide doseringen. Hij verwacht dat 6 van de 7 patiënten geholpen is met de lagere dosering. Hij vraagt of in het protocol is opgenomen om met de lagere dosering te beginnen en pas over te stappen naar een hogere dosering wanneer dat nodig is. De inspreekster geeft aan dat dat niet het geval is, maar dat het zeker iets is wat ze zou willen overwegen. Ze heeft het gevoel dat

160 dat dit mogelijk is, zeker bij patiënten die nog niet lang ziek zijn. Marcel Verweij vraagt zich af of stopcriteria mogelijk zijn. De inspreekster geeft aan dat dat gezien het preventieve karakter van de behandeling wel lastig is. Nu is in het protocol opgenomen om te stoppen wanneer er na 6-12 maanden geen sprake is van een reductie in het aantal aanvallen, tenzij iemand met een lage dosis is gestart. Dan bestaat nog de mogelijkheid om over te gaan tot de hogere dosis. Als er na een jaar biochemisch gezien geen sprake meer is van aanvallen, wordt dosisreductie overwogen. Op dit moment starten ze nog met de hoge dosis en houden ze de markers in de gaten. Carina Hilders vraagt zich, gezien het ziektebeeld, of het ook niet zinvol is om stoppen te overwegen na start van de

175 menopauze. De inspreekster geeft aan dat dat zeker een mogelijkheid is, maar dat ook enkele patiënten juist pas klachten ontwikkelen na de menopauze. Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter bedankt de inspreekster voor haar toelichting.

180 De voorzitter nodigt mevrouw Haitsma uit. Zij zal namens de fabrikant inspreken. Zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Haar inspreektest is

bijgevoegd als bijlage 4. Cor Oosterwijk begrijpt dat dit medicijn voortbouwt op een innovatie. Hij vraagt zich af welk deel van deze innovatie door academici is ontwikkeld en welk deel door de fabrikant, is dat bijvoorbeeld 20% om 80%? De inspreker geeft aan dat zij dat een interessante vraag vindt, waar ze nog niet eerder over heeft nagedacht. Het betreft inderdaad een innovatie die is ontwikkeld in de academie, maar zij geeft ook aan dat het nog een heel karwei is om tot een geneesmiddel te komen dat kan worden toegepast in patiënten. Marcel Verweij wil graag begrijpen waarom één flesje 45.000 euro moet kosten. Hij begrijpt dat er een innovatie aan voorafgegaan is, maar vraagt zich ook af of bijvoorbeeld de productiekosten hoog zijn. De inspreker antwoordt dat zij bij de prijsstelling kijken naar een aantal componenten, waarvan zij de drie belangrijkste noemt, namelijk: de kleine patiëntengroep, de toegevoegde waarde voor de patiënt en de mate van innovatie. De voorzitter was het opgevallen dat de prijs van een Amerikaans flesje een stuk lager is dan de Nederlandse prijs. Hij vraagt inspreker waarom het in Nederland zoveel duurder is. De inspreker geeft aan het antwoord hierop niet te weten. Marcel Verweij vraagt bevestiging of hij goed begrepen heeft dat productiekosten dus geen rol hebben gespeeld bij de prijsstelling, aangezien zij dat argument niet heeft genoemd. Zij geeft aan dat inderdaad niet genoemd te hebben, maar dat dat altijd een rol speelt. De drie genoemde componenten spelen de belangrijkste rol bij de prijsbepaling. Carla Hollak geeft aan dat zij het een goede innovatie vindt. Zij acht het ook veelbelovend voor de toekomst voor andere aandoeningen. Zij heeft echter wel moeite met de extreem hoge prijs, die blijkbaar niet zoveel te maken heeft met de ontwikkel- en productiekosten. De prijs van standaardbehandeling is al extreem hoog, zij vraagt zich af of dat ook een rol heeft gespeeld bij de prijsbepaling. De inspreker geeft aan dat kosteneffectiviteit een rol speelt bij de prijsbepaling. Carla Hollak is van mening dat de huidige behandeling al heel duur is, maar dat er geen sprake is van concurrentie. Er is een nieuw middel, maar hoe geweldig zij dat ook vindt, wordt de prijs van dat middel kennelijk afgezet tegen een andere dure behandeling, zonder te kijken naar gemaakte investeringen. Zij vindt het moeilijk om hierin mee te gaan.

Marcel Canoy vraagt welke concrete inspanningen het bedrijf heeft gedaan. Het wordt al in een aantal landen vergoed, maar hij heeft de indruk dat de fabrikant geen onderzoek doet om te kijken of de kosteneffectiviteit kan worden verbeterd, bijvoorbeeld door de dosering aan te passen. De inspreker geeft aan dat de open label extensie-studie nog drie jaar doorloopt, waarin de verschillende doseringen zijn meegenomen. Ook is de fabrikant bezig met het inrichten van een register om op die manier patiënten op de lange termijn te volgen. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter acht een aantal zaken evident. Zo is het voor de commissie duidelijk dat het middel meerwaarde heeft voor de patiënt. Het is echter ook duidelijk dat het middel bij de huidige prijs en een ziektelast van 0,6, niet kosteneffectief is. Op basis van de berekeningen van het Zorginstituut wordt duidelijk dat de prijs met ten minste 40% moet dalen om kosteneffectief te worden. Daarbij komt dat er sprake is van onzekerheid over de lange termijn effecten en de dosering. Om die reden moet er goed gekeken worden naar start- en stopcriteria, waarbij ook de dosering een plaats dient te krijgen. De vraag is tot welke conclusie de commissie komt. De voorzitter opent de discussie. Marcel Verweij geeft aan dat het een geweldig middel lijkt voor patiënten die ernstig lijden. Zijn zorgen of je ooit kunt stoppen met dit middel zijn voor groot deel weggenomen. Hij is van mening dat

235 het een absurd duur middel is, waarbij een prijsdaling van 40% nog mild is als je naar het totaalplaatje kijkt. Jan van Busschbach vindt het eveneens een mooi middel. Het middel lijkt echt te werken, dat ziet de commissie ook wel eens anders. Het middel heeft ongeveer dezelfde prijs als goud, het is in ieder geval heel duur. Zijn grootste zorg zit in kosteneffectiviteit. Die is met 200.000 euro per QALY al niet best, maar het is ook nog eens in vergelijking met een behandeling waarvan je weet dat die ook een ongunstige kosteneffectiviteit heeft. Het betreft 240 het stapelen van behandelingen met een ongunstige kosteneffectiviteit. Hij acht dan ook een prijsreductie van 40% minimaal. Kijkend naar de bepaling van de ziektelast, is hij van mening dat dat netjes is gedaan. Het is altijd lastig bij een ziekte met een dergelijk grillig verloop. Hij vindt dat niet het grootste probleem van dit dossier, want dat vindt hij de prijs. Carla Hollak vindt het eveneens een 245 mooie innovatie met een belangrijk effect voor patiënten. Zij vindt het dan ook belangrijk dat het beschikbaar komt. Zij heeft vertrouwen in de beroepsgroep dat zij het middel op een goede manier gaat inzetten. Zij acht prijsonderhandeling noodzakelijk, mede gezien de onduidelijkheid over de lange termijn effecten. Carina Hilders sluit zich daarbij aan. Het is een goed middel dat veel betekent 250 voor patiënten, maar de kosten zijn een probleem. De beroepsgroep lijkt er verantwoord mee om te gaan. Cor Oosterwijk heeft het gevoel dat de berekende ziektelast van 0.6 te laag is voor een deel van de patiënten. Hij beseft dat de commissie zich moet baseren op feiten, maar hij geeft aan dit gevoel te willen uiten. Hij is het met de argumenten eens dat een prijsreductie van 40% nodig is. 255 Marcel Canoy sluit zich aan bij de positieve bevindingen, maar zou het fijn vinden wanneer de commissie antwoord krijgt op de vragen die zij stelt aan de industrie. Hij is van mening dat er prikkels zouden moeten komen om de industrie meer onderzoek te laten doen naar verbetering van de kosteneffectiviteit. Hij vraagt zich af waarom de commissie de minister niet adviseert om te onderhandelen en 260 daarnaast onderzoek te eisen, gefinancierd door de industrie, om te onderzoeken hoe de kosteneffectiviteit verbeterd kan worden. Het laatste punt dat hij wil maken is, dat in vergelijkbare dossiers de commissie, wanneer het de vraag is of redelijkerwijs te verwachten is dat een dergelijke korting behaald gaat worden, de commissie ook wel eens geadviseerd heeft om het niet te vergoeden. De fabrikant moet dan eerst met een prijsverlaging komen. Hiervoor wil hij nu niet pleiten, 265 omdat, anders dan de vorige keer, er geen sprake is van een redelijk alternatief. Hij vindt het naast prijsonderhandeling van belang om te kijken hoe de kosteneffectiviteit kan worden verbeterd. Hans Gelderblom wil nog even herhalen dat hij ook de startdosering van belang acht. Hij wil voorstellen niet alleen te 270 starten met een lage dosering bij patiënten die pas recent klachten hebben. Het is volgens hem niet bewezen dat patiënten die langdurig klachten hebben niet ook op een lage dosering kunnen starten. Hij zou graag zien dat dat onderzocht wordt. De voorzitter heeft de indruk dat al veel argumenten zijn gedeeld. Hij geeft aan niet alles te gaan herhalen, maar dat hij sterke steun ziet in de commissie dat dit 275 middel beschikbaar komt voor de patiënt, maar dat het nu niet kosteneffectief is. Een forse prijsdaling is nodig, minimaal met 40%. Daarnaast benadrukt de commissie dat zij mogelijkheden ziet voor gepast gebruik door aanpassing van de dosering. Dit kan bijdragen aan het verbeteren van de kosteneffectiviteit. Er zijn suggesties gedaan om de industrie een rol te laten spelen bij de financiering van 280 kosteneffectiviteitsonderzoek. De commissie is dus positief over het middel, maar negatief over de kosteneffectiviteit en de prijs. De commissie hoopt dat het middel beschikbaar komt na prijsonderhandeling. Probleem bij dit dossier is dat het middel wordt vergeleken met een behandeling die hoogstwaarschijnlijk ook al niet kosteneffectief is. Dit mechanisme maakt het werk van de commissie

285 moeilijk. Marcel Canoy vult aan dat het verstandig is om ervaringen uit het buitenland te benutten. De voorzitter licht toe dat het advies schriftelijk zal worden uitgewerkt en nog voorgelegd zal worden aan de commissie.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

5 Rondvraag en sluiting

290 De voorzitter bedankt de sprekers voor hun bijdrage. Hij zegt blij te zijn dat de industrie er vandaag was om in te spreken, maar zou het waarderen wanneer de commissie preciezer antwoorden krijgt op haar vragen dan nu het geval was. Hij excuseert zich voor de tijdsoverschrijding, maar dat was naar zijn mening nodig. De voorzitter sluit de vergadering.

Datum
19 januari 2021

Onze referentie
2021002508

Bijlage 1 bij het verslag ACP 91-2

Zorginstituut Nederland

Givosiran (Givlaari®)

Behandeling van acute hepatische porfyrie

GVS middel

| Van goede zorg verzekerd |

Officiële geregistreerde indicatie

Givosiran (Givlaari®) is geregistreerd voor de behandeling van acute hepatische porfyrie bij volwassen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Aangevraagde vergoeding is smaller:
 Voor de behandeling van patiënten met bevestigde diagnose van acute hepatische porfyrie met een voorgeschiedenis van meerdere, terugkerende acute porfyrie aanvallen (≥2 aanvallen over 6 maanden) of patiënten die behandeld worden met hemine als profylaxe

Acute hepatische porfyrie wordt veroorzaakt door een genetisch bepaald enzymdefect in het aanmaken van heem

Acute aanval: ernstige buikpijn, vermoeidheid, rugpijn en psychische klachten
 Chronisch: chronische pijn, misselijkheid, moeheid, angstaanvallen, chronische nierziekte, bloeddrukverhoging en leverziekte

Negatieve invloed op kwaliteit van leven en dagelijks functioneren (arbeidsongeschikt)
 Geen invloed op levensverwachting

Grotendeels vrouwen in vruchtbare leeftijd
 Diagnose rond 30-40 jaar

Huidige behandeling is gericht op de behandeling van acute porfyrie aanval (best ondersteunende zorg)

Indien een aanval onbehandeld blijft: epileptische aanvallen, hallucinaties, verlamming, ademhalingsdepressie en uiteindelijk overlijden.
 Het herstel kan weken of maanden duren

Best ondersteunende zorg:

- Verwijderen van mogelijk uitlokkende factoren (bijvoorbeeld verkeerde medicatie)
- Behandeling symptomen van een aanval en van chronische symptomen
- Profylactische behandeling met hemine (beperkte inzet)
- Ernstige aanval: toediening van hemine

Givosiran (Givlaari®)

- Small interfering RNA -> genexpressie wordt beïnvloed -> verlaging tussenproducten ->vermindering aanvallen
- PRIME-designation en weesgeneesmiddelenstatus
- Aanbevolen dosering: 2,5mg/kg maandelijks, subcutane injectie

Uitkomstmaten beoordeling:
 Aantal acute aanvallen
 Pijn
 Kwaliteit van leven
 Lange termijn complicaties

Gunstige effecten

Aantal aanvallen: Verlaagd (klinisch relevant)
 Pijn: Vermindering (klinisch relevant)
 Kwaliteit van leven: verbeterd (waarschijnlijk klinisch relevant)
 Lange termijn complicaties: niet bekend

Gemiddeld aantal acute porfyrie aanvallen per patiënt

Bijlage 1 bij het verslag

Ongunstige effecten kwamen vaker voor tijdens behandeling met givosiran	
	Givosiran
meest frequent (≥5%)	Reactie op injectieplaats, misselijkheid, vermoeidheid, lichaamszwakte, verhoogd leverwaarden, hoofdpijn, braken
ernstig	Anafylactische shock*, verhoogde bepaalde leverwaarden, nierziekte

In totaal staakten 2 patiënten van de 94 vanwege ongunstig effect (verhoging leverenzymen, overgevoeligheid)

*1 patient in de fase 1/2

Ziektelast	
De ziektelast is berekend met de proportional shortfall en de fair innings methode	
Ziektelast:	0,60
Bij een ziektelast tussen 0,4 en 0,7, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per QALY relevant bij deze aandoening.	

Schatting volume en kosten givosiran	
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling in aanmerking komt	15-21 patiënten
Kosten	
189mg givosiran per flacon, Aanbevolen dosering 2,5kg/mg per maand gewicht patiënt 1 flacon voor max 75,6 kg	€46.026,85/flacon \$39.000- \$40.726/flacon
Kosten per patiënt per jaar	€552.322,20

Budget impact en kosteneffectiviteit givosiran	
Meerkosten	€8-11miljoen
ICER referentiewaarde €50.000/QALY	€199.836/QALY
De kans dat givosiran kosteneffectief is ten opzichte van standaard behandeling	0%
Daling van de prijs van givosiran < €50.000/QALY	>40%

Onzekerheden in beoordeling	
<ul style="list-style-type: none"> - Effect van givosiran op lange termijn complicaties is onbekend - Verschil in effect met betrekking tot dosering: 1,25mg/kg versus 2,5mg/kg - Gewicht van AHP patiënt - Landelijk aantal AHP patiënten 	
<p>Het Zorginstituut is in gesprek met de beroepsgroep over gepast gebruik protocol (indicatiecommissie, start en stop criteria, dataverzameling en rapportage)</p>	

Conclusie beoordeling givosiran	
Bij de toepassing van givosiran in de genoemde indicatie	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapeutische meerwaarde t.o.v. huidige behandeling ▪ De meerkosten worden geraamd op €8-11miljoen in het derde jaar ▪ Heeft bij een referentiewaarde van €50.000/QALY 0% kans om kosteneffectief te zijn 	

Bijlage 1 bij het verslag



Vragen aan de commissie

1. Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
2. Wat is uw weging van deze argumenten?
3. Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?



Patiëntenvereniging

ACUTE PORFYRIE

info@pvap.nl

www.pvap.nl

SNS Bank

IBAN NL44.SNSB 0773 2661 00

KvK Amsterdam 72967579

ACP vergadering 15 januari 2021

Tekst inspraak door Ellen van Zeggeren, voorzitter PVAP

Betreffende givosiran

Geachte commissieleden,

Allereerst wil ik u bedanken voor de spreektijd die ik namens onze patiëntenvereniging heb gekregen.

Als voorzitter van de PVAP voel ik een grote verantwoordelijkheid de patiënten die veelvuldig aanvallen doormaken een stem te kunnen geven. Deze ziekte heeft een enorme impact op ons leven. Wij zijn daarom blij met uw conclusie dat givosiran meerwaarde heeft ten opzichte van de huidige best mogelijke zorg.

Naar onze ervaring kunnen er veel vertragende logistieke en organisatorische factoren optreden tussen het begin van de acute aanval en de daadwerkelijke start van de behandeling van eerste keus met heem.

Het maakt bijvoorbeeld al een groot verschil of je in het porfyrie expertisecentrum in het Erasmus MC terecht komt met gespecialiseerde zorg of in een perifere ziekenhuis. Porfyrie is een zeer zeldzame ziekte en ook al ben je bekend met porfyrie, dan nog is er vaak sprake van gebrek aan kennis, met alle vertraging tot gevolg. Bij uitblijven van adequate herkenning en behandeling kan vanwege ernstige neurologische complicaties zoals motorische verlammingen van ledematen en/of ademhalingspijpen een dergelijke aanval tot ernstig en langdurig functieverlies leiden.

Dit betekent voor ons dat je tijdens een aanval uren, dagen moet wachten op behandeling. En ik kan u vertellen, een aanval van porfyrie is met niets te vergelijken. De pijn en verwarring zijn zo ingrijpend dat je denkt dat je het niet overleeft.

Eenmaal thuis gaat het fysieke en geestelijke herstel vaak traag en zijn we afhankelijk van mantelzorgers en revalidatietrajecten. Pijn, chronische vermoeidheid en uitputting, en vaak angst of depressie maken dat onze kwaliteit van leven sterk vermindert.

Een behandeling met givosiran zou ons leven drastisch kunnen veranderen doordat de acute aanvallen in aantal en heftigheid afnemen of zelfs verdwijnen.



Givosiran werkt preventief en voorkomt dat we een aanval krijgen! De huidige best mogelijke zorg wordt gegeven als je al een aanval hebt.

Traumatische ervaringen in het ziekenhuis tijdens de eerste dagen van de aanval (de vertragende factoren die ik eerder noemde) zullen niet meer optreden, als ook de psychische klachten die veroorzaakt worden door de aanval zelf.

We zullen een leven kunnen krijgen met veel minder pijn. De voortdurende angst om acuut weer opgenomen te moeten worden zal verdwijnen. Ook is er minder kans op complicaties van de behandeling met intraveneus toe te dienen heem en is de toediening van givosiran veel minder belastend.

Dit middel kan het verschil maken tussen OF geheel of gedeeltelijk arbeidsongeschikt en onze studie moeten staken, nauwelijks in staat zijn tot een sociaal leven en relaties en het moeten stoppen met sport of hobby's, OF een zelfstandig en sociaal leven waarin wij onze eigen keuzes kunnen maken. De porfyrie bepaalt niet meer ons leven!

Ook voor de dragers van porfyrie die de lijdensweg van familieleden van dichtbij meemaken en die zich grote zorgen maken over wat henzelf nog te wachten kan staan, zal een mogelijke behandeling met givosiran hun toekomstperspectief veel positiever maken.

Dank u voor uw aandacht.

Goedemorgen allemaal,

Mijn naam is Gertruud Haitsma en ik spreek in namens Alnylam, het biotech bedrijf dat GIVLAARI ontwikkeld heeft. Voor degene die Alnylam nog niet kennen, Alnylam is een relatief jong biotech bedrijf, opgericht in 2002, en is marktleider in de ontwikkeling van zogenaamde RNAi therapeutics voor zeldzame genetisch bepaalde aandoeningen. Het verschil tussen traditionele medicijnen en RNAi therapeutics is dat traditionale medicijnen gericht zijn op het remmen van schadelijke eiwitten, terwijl RNAi-therapeutics de productie van schadelijke eiwitten aan de bron - het messenger RNA - "uit te schakelen". In 2006 kregen de wetenschappers Fire & Mello de Nobelprijs uitgereikt voor hun onderzoek naar RNAi in het lab, maar de reis naar daadwerkelijke medicijnen was toen nog lang.

Terwijl verschillende bedrijven het RNAi-onderzoeksveld verlieten, bleef Alnylam doorgaan en heeft de afgelopen 18 jaar meer dan \$ 3 miljard geïnvesteerd in onderzoek en ontwikkeling, met als doel om de belofte van RNAi om te zetten in een therapeutische realiteit. Dit is ook daadwerkelijk gelukt, Alnylam heeft als eerste de science van RNAi omgezet in een effectief en veilig geneesmiddel, namelijk Onpattro dat in 2018 werd goedgekeurd door de EMA voor erfelijke amyloidose, en zo heeft Alnylam de weg geplaveid voor de verdere ontwikkeling RNAi therapeutics.

GIVLAARI is, na Onpattro, mogelijk het tweede RNAi geneesmiddel wat toegankelijk wordt voor de Nederlandse patiënt en bevestigt daarmee de doorbraak van RNAi therapeutics als een nieuwe klasse geneesmiddelen.

GIVLAARI is geïndiceerd voor de behandeling van acute hepatische porfyrie bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. Acute hepatische porfyrie is een verzamelnaam voor een viertal acute porfyrieën, zeer zeldzame genetische aandoeningen die worden gekenmerkt door acute aanvallen van ernstige pijn, meestal buikpijn. Deze aanvallen kunnen zo ernstig zijn dat de patient moet worden opgenomen in het ziekenhuis, in het ernstigste geval zelfs op de intensive care als er ademhalingsproblemen optreden. Tussen deze acute aanvallen door kan een patient last hebben van chronische symptomen, zoals angst, depressie, prikkelbaarheid en stemmingswisselingen. De angst voor nieuwe aanvallen en de continue pijn kan een desastreus effect hebben op het leven van deze, vaak nog jonge, voornamelijk vrouwelijke patiënten en kan leiden tot het verlies van hun baan of

het moeten stoppen met hun studie. Ook kan het een negatief effect hebben op het onderhouden van hun sociale netwerk, bijv familie en vrienden, terwijl dit netwerk juist zo belangrijk is voor porfyrie patiënten.

Er is momenteel geen andere goedgekeurde therapie die het onderliggende ziekteproces van acute hepatische porfyrie behandelt en de medische noodzaak voor een effectieve therapie voor porfyrie patienten is hoog.

GIVLAARI heeft de potentie om de manier waarop deze patiënten behandeld kunnen worden radicaal te veranderen, en om een positieve impact te hebben op het leven van porfyrie patiënten. We zien deze resultaten in onze klinische studies en bij de patiënten die meedoen aan ons Early Access Programma in Nederland. Dit programma geeft patiënten die in aanmerking komen voor behandeling toegang tot GIVLAARI in de periode tot dat vergoeding is toegekend.

Het Porfyrie Expertisecentrum Rotterdam, gevestigd in het Erasmus MC, heeft inmiddels ruime ervaring met GIVLAARI, zowel als onderzoekscentrum in de pivotal trial als via het Early Access Programma. De beslissing omtrent welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling met GIVLAARI zal dan ook weloverwogen genomen worden. Alnylam hoopt dat de bijdrage die GIVLAARI biedt aan patiënten met acute hepatische porfyrie erkend wordt door de ACP, en dat binnenkort patiënten met deze ernstige zeldzame genetische aandoening beter behandeld kunnen worden in Nederland.