



# WAR CG notulen volanesorsen (Waylivra®)

## volanesorsen (Waylivra®), eerste bespreking

22 november 2021

### FT-rapport

ZIN leidt het dossier in. *WAR-leden*:

- Het betreft een mooi en helder geschreven rapport.
- Het lijkt onvoldoende onderzocht of volanesorsen ook bij de lagere geregistreerde dosering leidt tot een klinisch relevante verlaging van de triglyceridenspiegels. Het is wel aannemelijk dat de geregistreerde lagere dosering tot een verlaging van de triglyceridenspiegels leidt. Bovendien kunnen de effecten worden gemonitord.
- Er wordt in het FT-rapport gesproken over een afkapwaarde van de triglyceridenspiegel van 10 mmol/l en dit is niet duidelijk terug te vinden in de genoemde bron (de richtlijn). In de literatuur lijkt de kans op acute pancreatitis boven de 10 mmol/l inderdaad erg hoog te zijn en mag worden aangenomen dat een waarde onder 10 mmol/l klinisch relevant is en dat volanesorsen het risico op acute pancreatitis verlaagd. Daarnaast zijn er drie patiënten in de controlegroep en één patiënt in de interventiegroep die een episode krijgt (na het stoppen van de volanesorsen).
- Verder krijgt ongeveer de helft van de patiënten twee aanvallen van acute pancreatitis in vijf jaar en er is een groep die het niet krijgt of minder krijgt. Het onderscheiden van deze twee groepen, om te kunnen bepalen wie voor volanesorsen in aanmerking zouden moeten komen, is erg lastig.
- Het opbouwen van dosisresponsrelatie lijkt door meerdere factoren niet mogelijk.
  
- Verder lijkt met de invoering van het intensieve monitoringsprogramma volanesorsen in de klinische praktijk veilig toe te passen. Bij het ongunstige effect van een verminderd aantal trombocyten wordt geoordeeld op de ernstige trombocytopenie en niet op het aantal events. Zo traden ernstige bloedingen in de registratiestudies niet op. Een verminderd aantal trombocyten lijkt goed te managen met het monitoringsprogramma.
- De referenten vinden het juist om volanesorsen – ondanks het grote aantal (deels vrijwillige stakers – toch toegankelijk te maken voor patiënten die volanesorsen en de intensieve monitoring wel langdurig verdragen. Daarnaast wordt opgemerkt dat het een zeer kleine patiëntengroep betreft waarbij het onwaarschijnlijk is dat betere data gevonden zal worden.
- In het dossier wordt meerdere malen gesproken over het ontbreken van een effectieve medicamenteuze behandeloptie, terwijl de fibraten meermaals aan de orde komen. Het moet

duidelijk zijn in het rapport of de fibraten een behandeling zijn of niet.

- Verder wordt er op pagina 19 afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, maar het is onduidelijk op welke uitkomstmaat dit betrekking heeft.
- In de Grade-tabel wordt er bij de ongunstige effecten tevens afgewaardeerd voor indirect bewijs, maar de bijbehorende verwijzing lijkt onjuist.

*Reactie ZIN:* In de richtlijn staat dat er geen medicamenteuze behandeloptie is, dat best ondersteunde zorg het dieet is en dat op proef kan worden behandeld met een fibraat. Behandeling met een fibraat lijkt daarom geen volwaardige behandeling.

*WAR-leden:*

- In de studie hadden in totaal veertien patiënten een voorgeschiedenis met bewezen acute pancreatitis met episoden in de afgelopen vijf jaar. Hiervan kregen negen het medicament, waarvan niemand een episode van acute pancreatitis had, terwijl drie van de vier in de placebogroep het wel hadden. Er lijkt dus wel degelijk een dosiseffect te zijn ten gunste van de patiënt, maar dit komt uit de data niet duidelijk naar voren. Het lijkt dat het voor de patiënten met een hoog risico op pancreatitis zonder behandelopties en onder goede monitoring dus zeker voordelig kan zijn. Wie deze hoog risico patiënten zijn daar mag kritisch naar gekeken worden.

*Reactie ZIN:* De EMA heeft de indicatie ingeperkt tot de patiënten met een hoog risico op pancreatitis vanwege alle onzekerheden.

*WAR-leden:*

- De vraag is hoe een hoog risico op pancreatitis gedefinieerd wordt, want een hoge triglyceridenspiegel staat niet gelijk aan het optreden van een acute pancreatitis. Alleen een eerder doorgemaakte pancreatitis zou hiervoor een duidelijke factor zijn.
- Verder vraagt men zich af waarom er geen langere follow-upduur is genomen. Dit komt omdat een follow-upduur van meer dan zeven jaar noodzakelijk is om het effect van volanesorsen op de kans op het optreden van episoden van acute pancreatitis te kunnen aantonen met een patiëntenpopulatie van 66 patiënten. Een studieduur van 52 weken zou mogelijk zijn met 478 patiënten, maar dit is gelet op de zeldzaamheid van de aandoening niet haalbaar.
- Daarnaast is er weinig bekend over het aantal patiënten dat het gebruik van volanesorsen zal volhouden na de follow-upduur van de studie.

**Conclusie:** Volanesorsen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het verband tussen triglyceriden en pancreatitis is voor waar aan

te nemen. Het gaat om een hele kleine patiëntengroep met een ernstige aandoening (risico op pancreatitis), er is geen alternatief en betere data is niet haalbaar.

**Zorginstituut Nederland**  
**Onze referentie**  
2022001280

BIA:

ZIN leidt het dossier in.

WAR-leden

Eens met de benadering maar de WAR heeft een vraag met betrekking tot het aantal spuiten.

ZIN:

Dit zal aangepast worden in de BIA