

WAR CG notulen givosiran (Givlaari®)

givosiran (Givlaari®), eerste bespreking

Datum: 26 oktober 2020

FT-rapport

Eerste bespreking van givosiran bij de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP).

Givosiran is een 'small interfering dubbelstrengs mRNA' die de overproductie van neurotoxische tussenproducten van heem vermindert. Givosiran is geregistreerd voor de totale populatie AHP-patiënten maar is alleen onderzocht in een populatie met frequente aanvallen en jonger dan 65 jaar. Voor deze populatie wordt vergoeding aangevraagd en dit is in lijn met de plaatsbepaling van givosiran door het expertisecentrum (Porfyrie Centrum Rotterdam). Uit de registratiestudie blijkt dat givosiran binnen deze populatie een klinische relevante plek heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg op het aantal porfyrie-aanvallen. ZIN concludeert hiervoor in concept therapeutische meerwaarde.

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- De referenten zijn het eens met de uitvoering van de GRADE beoordelingen de conceptconclusie.
- De uitsplitsing van de relevante uitkomstmaten is akkoord.
- Voorgesteld wordt een recenter rapport van de openlabel extensiestudie aan te vragen bij de fabrikant om meer inzicht te krijgen in de ongunstige effecten op de nier- en leverfunctie en om meer te kunnen zeggen over de vergelijking tussen de twee doseringen.
- In de ongunstige effectensectie wordt onderscheid gemaakt tussen een abnormale T-leverfunctietest en transaminases.
- Grotendeels eens met het rapport. Het is overtuigend dat het aantal porfyrie-aanvallen sterk daalt.
- Opgemerkt wordt dat de tekst over pijnscores complex is. Uitleg is wenselijk over zaken die niet te interpreteren zijn. Wat is bekend over pijn tussen de aanvallen door gedurende het hele behandeltraject?

Discussie

De beoordelaar kijkt de formulering van de tekst na betreffende de ongunstige effectensectie, de leverfunctietest en de berekening van de pijnscores.

BIA en FE-rapport

Naar schatting komen er in de komende drie jaar van de BIA 15 tot 21 AHP-patiënten met frequente porfyrie-aanvallen in aanmerking voor een behandeling met givosiran. De gemiddelde jaarlijkse kosten van behandeling met givosiran bedragen € 552.322 per patiënt. Opname op lijst 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten aanzien van het farmaciebudget van € 8-11 miljoen, afhankelijk van aannames van het aantal patiënten.

Het Zorginstituut merkt op dat het een onrealistische aanname lijkt dat patiënten in de BSC-arm steeds slechter worden in tegenstelling tot de patiënten in de givosiran-arm. Er wordt in de literatuur namelijk geen progressieve toename van aanvallen gezien van AHP-patiënten met frequente aanvallen. Door aan te nemen dat patiënten in de BSC-arm steeds slechter worden is er een overschatting van het incrementele effect van givosiran op de lange termijn. Tevens leidt dit ook tot een overschatting van het incrementele effect van givosiran op de kwaliteit van leven, en een onderschatting van de incrementele kosten van givosiran op de lange termijn. Door chronische symptomen en lange termijn complicaties te schatten per gezondheidstoestand en niet per patiënt, wordt impliciet de aanname gemaakt dat zodra patiënten verschuiven van een slechte naar een betere gezondheidstoestand ze ook (veel) minder chronische symptomen en lange termijn complicaties ondervinden. Dit is echter niet aangetoond in klinische literatuur en validatie hieromtrent mist in het dossier.

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van givosiran voornamelijk van onvoldoende methodologische kwaliteit is met name vanwege kritiekpunten op de inputgegevens en modelstructuur.

Bevindingen van de referenten

- Een goed rapport.
- Eens met de aannames betreffende de prevalentie, incidentie en marktpenetratie.
- Eens met de aannames in de BIA zoals het weglaten van de toedieningskosten.
- Voorgesteld wordt of een treat-and-extend beleid mogelijk een optie is bij de behandeling van deze patiënten, waarbij je de tijd tussen injecties oprekt zolang de aanvallen uitblijven.
- Er is geen bewijs van effectiviteit bij patiënten ouder dan 65 jaar, die groep is niet onderzocht. Het is mogelijk zinvol om een bovengrens te stellen aan de levenslange tijdshorizon.
- Verondersteld wordt dat inzicht in de verdeling rondom het gewicht van Nederlandse AHP-patiënten gewenst is.
- In het FE-rapport is in de groep met alleen de best ondersteunende zorg niet alleen sprake van een snelle progressie maar ook van een divergent patroon. Het geeft geen realistisch beeld van hetgeen er in de loop van de tijd gebeurt. Een groot deel wordt en blijft ofwel asymptomatisch ofwel ernstig, vrijwel geen patiënten in de tussenliggende gezondheidstoestanden.
- Voorgesteld wordt een onderbouwing te vragen van het Markov model als geschikte benadering voor het analyseren van dit ziektebeeld.
- Het is niet nodig de cyclusduur te verkorten.
- Mogelijk is de gezondheidstoestand van patiënten met gemiddeld 4-24 aanvallen te breed. Nu moeten patiënten in deze groep een grote sprong maken om terug te vallen naar symptomatisch, en is het onduidelijk of het gemiddelde aantal aanvallen voor die groep stabiel blijft. Over de analyseperiode kunnen grote vertekeningen

ontstaan ten nadele of ten voordele van het middel. Voorgesteld wordt een structurele gevoeligheidsanalyse op te vragen.

- Aangaande de berekening van de productiviteitsverliezen wordt een alternatieve berekening voorgesteld voor het percentage dat voortkomt uit het hebben van aanvallen.
- De tijdshorizon van zestig jaar in combinatie met hoge chronische kosten wordt in twijfel getrokken.
- Niet duidelijk is of de weerspiegeling van een 100% positief effect van givosiran op de transitiekansen een reëel effect is.
- Verwacht wordt dat disutiliteiten als gevolg van een acute aanval mogelijk groter zijn, een onderbouwing hiervan ontbreekt.
- De genoemde toedieningskosten zijn laag.
- Een zwakke aanname dat gedaan is in het model is dat er geen data zijn over de ziekteprogressie van patiënten die alleen best ondersteunende zorg ontvangen. Voorgesteld wordt aanvullende scenario-analyses op te vragen.
- De referenten sturen de opmerkingen toe.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021004698

Discussie

- De gegevens over het gewicht zijn bekend en afkomstig van het Nederlandse Porfyrie Centrum. Naar de spreiding van het gewicht kan nader worden gekeken, evenals naar het toevoegen van een scenario met twee flacons.
-
- Opgemerkt wordt dat aanvallen vooral voorkomen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Voorgesteld wordt aan de experts toelichting te vragen betreffende klachten bij mannen.
- De levenslange tijdshorizon kan worden aangehouden bij deze chronische behandeling. Er is bezwaar tegen de aannames die gemaakt worden in het model, zoals dat er geen bewijs is voor de impact op chronische complicaties. Een overweging is het uitvoeren van een scenario-analyse voor met een kortere tijdshorizon om inzicht te krijgen in waar het incrementele gezondheidseffect ontstaat.

De commissie verzoekt de beoordelaar om verfijning van de scenario's.

givosiran (Givlaari®), tweede bespreking

Datum: 14 december 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021004698

Wetenschappelijk advies

In de vorige WAR-vergadering is reeds besproken dat givosiran een meerwaarde ten opzichte van de best ondersteunende zorg heeft binnen een subpopulatie van de geregistreerde indicatie, namelijk bij patiënten met frequente aanvallen. In hun schriftelijke reactie op de consultatie verklaren alle partijen dat zij deze conclusie delen.

FT-rapport

Het Porfyrie Centrum Rotterdam (hierna: PCR) heeft geantwoord op een aantal vragen van de WAR. Het geeft aan dat er gevallen bekend zijn van aanvallen na de menopauze, al zijn deze zeldzaam. Ook is een beperkt aantal gevallen bekend van mannen die rond de leeftijd van 40 jaar aanvallen kregen. Er is geen ervaring met een natuurlijk verloop van steeds meer recidiverende aanvallen. Op voorstel van PCR is nadrukkelijker in het FT-rapport vermeld dat de ongunstige effecten op de nier-/leverfunctie veelal reversibel waren. Daarbij zijn ook de resultaten van de lange termijn extensiestudie meegenomen. Daarnaast is een aantal tekstuele wijzigingen in het rapport doorgevoerd.

De registratiehouder heeft verzocht om bij eventuele nadere voorwaarden voor vergoeding patiënten die een profylactische behandeling met hemine krijgen specifiek te vermelden. Dat verzoek is overgenomen. De registratiehouder stelde dat er bewijs is van pijnvermindering tussen aanvallen door. Die conclusie is in het FT-rapport echter niet overgenomen. De registratiehouder vond bovendien dat melding moest worden gemaakt van de trend naar verdere verbetering van de eindpunten bij langdurige behandeling, op basis van de lange termijn extensiestudie. Deze informatie is wel aan het rapport toegevoegd. Op verzoek van de registratiehouder is de tekst bij de GRADE-analyse in lijn gebracht met de GRADE-tabel.

De patiëntenvereniging vroeg aandacht voor logistieke problemen omtrent hemine-toediening bij ernstige aanvallen in verband met de lange reistijd naar Rotterdam voor sommige patiënten. Ook vroeg ze om de indicatiestelling te laten voorbehouden aan specialistische porfyriecentra.

De zorgverzekeraars benadrukken de noodzaak van voorwaarden voor vergoeding.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de eindconclusies bij het rapport;
- De zin "Tevens is aangegeven dat er geen ervaring is met het observeren van het natuurlijk beloop van steeds meer recidiverende aanvallen bij de totale AHP-populatie met frequente aanvallen" (pagina 11, regel 39 e.v.) is naar aanleiding van de reactie van PCR toegevoegd, maar verdient verheldering. Met de zin is bedoeld dat de aanname dat aanvallen bij het uitblijven van

- behandeling steeds verder in frequentie toenemen, niet terecht is. Dat heeft impact op de kosteneffectiviteit van givosiran;
- Op pagina 25 worden bijwerkingen beschreven. Daar worden drie verschillende events beschreven, terwijl in feite sprake is van twee patiënten die allebei abnormale leverfunctietests laten zien;
 - Pagina 25 gaat over stakers, maar in de tekst blijft onduidelijk om welke aantallen het precies gaat;
 - Bij twee patiënten met levertestafwijkingen worden in de dubbelblinde fase lagere doses van het medicijn toegediend. Nergens wordt duidelijk of de uitkomsten bij deze patiënten anders zijn dan die bij de rest van de groep. Bij de negen patiënten met een leverfunctiestoornis in de extensiefase werd de dosis niet aangepast. Zij staakten niet. Gegevens over de twee patiënten in de dubbelblindfase zijn niet te achterhalen, zodat meer informatie over mogelijkheden van lagere dosering niet beschikbaar is;
 - Op diverse plekken in het rapport wordt gesteld dat givosiran een meerwaarde heeft voor patiënten die "ondanks hun maximale pogingen tot het vermijden van aanval uitlokkende factoren en het opvolgen van de aanbevelingen ten aanzien van een gezonde en gebalanceerde levensstijl, lijden onder deze aanvallen en/of chronische symptomen van de ziekte." Dat criterium voor indicatiestelling is erg zwaar en bovendien nauwelijks toetsbaar. De beoordelaar geeft aan dat deze plaatsbepaling is opgesteld door het expertisecentrum en is overgenomen. Deze plaatsbepaling zal niet als dusdanig worden verwoord in de nadere voorwaarden voor vergoeding

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021004698

BIA

Alle geconsulteerde partijen konden zich vinden in de BIA. In het derde jaar na marktintroductie zullen naar schatting 15 tot 21 patiënten onder behandeling zijn, wat leidt tot meerkosten van het farmaciebudget van €8 tot €11 miljoen.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de conclusies van de BIA;
- Bij het niet-aanslaan van de therapie stelt PCR in haar brief voor om de maandelijkse dosering eventueel te verhogen van 2,5 mg/kg naar 5,0 mg/kg. Er is echter geen wetenschappelijke onderbouwing voor het verhogen van de dosering naar 5,0 mg/kg. Tevens heeft een dergelijke verhoging van de dosering een grote impact op de hoogte van de BIA. De referenten vinden het belangrijk om explicieter te vermelden in de antwoordbrief naar het PCR dat dit niet de bedoeling is;
- In de BIA staat op pagina 8: "Het percentage patiënten met frequente aanvallen vergeleken met de gehele AHP-populatie in Nederland zal lager zijn". Een referent merkt op dat in de BIA niet helder verwoord is wat daarmee wordt bedoeld. De zin zal worden verduidelijkt.

FE-rapport

Naar aanleiding van de consultatieronde is een aantal aanpassingen in het model doorgevoerd. De grootste aanpassing betreft de verdeling van patiënten die alleen best ondersteunende zorg ontvangen over

verschillende gezondheidstoestanden. In de basecase-analyse is nu opgenomen dat deze stabiel blijft na de eerste cyclus. Ook is in het model nu alleen uitgegaan van prevalentie van high level-categorieën van chronische symptomen. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van givosiran met de aanpassingen methodologisch van voldoende kwaliteit is. De ICER is gestegen naar circa € 149.000 per QALY. Behandeling met givosiran bij AHP-patiënten met een recente voorgeschiedenis van frequente acute porfyrie-aanvallen is daarbij niet kosteneffectief bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY. Een kritiekpunt op het rapport dat nog steeds overeind staat, is dat de aanname dat patiënten door behandeling met givosiran ook minder lange termijn complicaties en -symptomen ondervinden onvoldoende is onderbouwd. Het Zorginstituut stelt daarom voor om het scenario waarbij lange termijn complicaties geëxcludeerd worden (scenario 5) als basecase te hanteren, waarmee de conclusies uit het FE-rapport meer in lijn zullen zijn met zowel de conclusies van het FT-rapport als de verwachtingen van de beroepsgroep. De ICER zal daarmee naar circa € 200.000 per QALY stijgen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021004698

Referenten

- De referenten ondersteunen de kritiekpunten van het Zorginstituut op het FE-rapport, en zijn het eens met de conclusies, daarbij;
- De tijdshorizon van 60 jaar lijkt erg lang, wat van grote invloed is op de hoogte van de ICER. De referenten geven echter aan dat een kortere tijdshorizon passender lijkt in de scenarioanalyse. Hierbij wordt aangeraden om de grote impact op de ICER expliciet vermelden in het rapport;
- De informele zorgkosten zijn erg hoog, onder meer doordat lange termijn complicaties in de basecase zijn meegenomen. Dit geldt ook voor de hoogte van disutiliteiten. De hoge disutiliteiten zijn tevens niet gevalideerd;
- De referenten zijn het eens met het voorstel van het Zorginstituut om scenario 5 als basecase te nemen. De beoordelaar geeft aan dat het niet meenemen van lange termijn complicaties in de basecase ook doorspeelt in de hoogte van de (informele) zorgkosten, productiviteitsverliezen en disutiliteiten;
- Het kritiekpunt van het Zorginstituut op de argumentatie van de registratiehouder om de prevalentie van chronische symptomen en lange termijn complicaties, vanwege dubbeltelling in kosten en kwaliteit van leven-parameters, niet apart te includeren in de sensitiviteitsanalyse wordt door de referenten onderschreven;
- De nummering van de scenarioanalyses in de tekst van het rapport van het Zorginstituut komt niet altijd overeen met die in de tabellen;
- In het FE-rapport moet worden verduidelijkt dat de "annualized attack rate" in dagen is weergegeven;
- De referenten vinden een prijsdaling van 25% wat mager voor voldoende kans op doelmatigheid.

De beoordelaar zal de stukken nader uitwerken op basis van het besprokene.