

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2014161751

Datum 19 december 2014
Betreft GVS rapport 14/26 ivacaftor (Kalydeco®)
Uw kenmerk Farma-3182699

Onze referentie
2014161751

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 8 september 2014 (Farma-3182699) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ivacaftor (Kalydeco®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ivacaftor (Kalydeco®) is bestemd voor behandeling van cystische fibrose (CF) en is beschikbaar in een filmomhulde tablet van 150 mg. Ivacaftor heeft de status van weesgeneesmiddel en is geregistreerd voor gebruik bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met één van de volgende 'gating-' (klasse-III-) mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R.

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee ivacaftor onderling vervangbaar is. Hiermee komt het in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Voor plaatsing op bijlage 1B dient sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde en een voldoende onderbouwde kosteneffectiviteit.

Therapeutische waarde

Ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met een G551D gating-mutatie in het CFTR-gen. Voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met de 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen is het aannemelijk dat ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het bewijs voor deze uitspraak is gebaseerd op één kortdurende gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met enkele patiënten per mutatietype. Bij patiënten met de G970R-mutatie van het CFTR-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting heeft een verzoek gericht aan het Zorginstituut Nederland om ook een advies uit te brengen over de therapeutische waarde van ivacaftor voor enkele CF-patiënten met een zeldzame, andere 'gating mutatie' dan die waarvoor ivacaftor is geregistreerd (off-label gebruik). De NCFS is van mening dat ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met andere, vergelijkbare mutaties, op grond van positieve effecten gedurende een proefperiode bij één van deze patiënten. Het Zorginstituut, na advisering door de WAR, heeft besloten om geen advies over off-label gebruik van ivacaftor uit te brengen. Een uitspraak over de klinische werkzaamheid van ivacaftor kan niet uitsluitend gebaseerd zijn op het werkingsmechanisme en een individuele casus. Om deze reden heeft ook de EMA de registratie beperkt tot behandeling van patiënten met door de fabrikant onderzochte mutaties. Een gevalideerd responsgeleid protocol met criteria voor de identificatie van CF-patiënten die voordeel hebben van behandeling zou mogelijkheden kunnen bieden om individuele therapie met ivacaftor toe te passen bij CF-patiënten met andere mutaties. De fabrikant heeft aangegeven dat het (nog) niet mogelijk is om dergelijke criteria te identificeren.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
19 december 2014

Onze referentie
2014161751

Kosteneffectiviteitsanalyse

Het Zorginstituut Nederland, hierbij geadviseerd door de WAR, is van mening dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende kwaliteit is, gegeven de methodologische tekortkomingen van het gekozen maatschappelijk perspectief. Echter, ondanks deze tekortkomingen, is het Zorginstituut van mening dat de kosteneffectiviteitsanalyse voldoende aanknopingspunten biedt om te kunnen adviseren. De hoogte van de ICER maakt de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, zeer laag. Bovendien wordt de ICER vrijwel uitsluitend gedreven door de geneesmiddelenkosten.

De aanvrager schat een ICER van gemiddeld €172.278/QALY met een analyse die niet is aangepast naar de Nederlandse situatie. Wanneer de kosteneffectiviteitsanalyse wordt aangepast naar de Nederlandse situatie, bedraagt volgens het Zorginstituut de ICER vanuit gezondheidszorg perspectief €266.074/QALY. De kosten worden nagenoeg volledig bepaald door de geneesmiddelenkosten van ivacaftor. Indien een referentiewaarde van €80.000/QALY wordt aangehouden, is de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, 0%.

Kostenconsequentieraming

De kosten per patiënt per jaar voor behandeling met ivacaftor bedragen €246.375. Uitgaande van 38 patiënten in 2017 en een scenario dat 5 extra patiënten in de dagelijkse praktijk met ivacaftor zullen worden behandeld (buiten bijlage 2 voorwaarden om, waarvoor bewijs nog moet worden geleverd), zal de opname op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten van € 9,4 - €10,6 miljoen ten laste van het farmaciebudget. De behandelduur met ivacaftor is levenslang.

Op dit moment zijn de eerste studieresultaten beschikbaar over toepassing van ivacaftor in combinatie met lumacaftor bij een ander, het meest voorkomende, type mutatie dat leidt tot CF. Mogelijk dat in de toekomst de geregistreerde indicatie van, en daarmee het aantal in aanmerking komende patiënten voor behandeling met ivacaftor verder uitgebreid zullen worden, waardoor de meerkosten aanzienlijk kunnen toenemen.

Conclusie

Ivacaftor komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B, omdat het niet

onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS, het een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg en de kosteneffectiviteitsanalyse voldoende aanknopingspunten biedt om te kunnen adviseren. Opname van ivacaftor in het GVS, op basis van de huidige geregistreerde indicatie, gaat gepaard met meerkosten van € 9,4 - € 10,6 miljoen in 2017. Toekomstige indicatie-uitbreiding van ivacaftor kan tot aanzienlijke toename van deze meerkosten voor het farmaciebudget leiden.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
19 december 2014

Onze referentie
2014161751

Advies

Op grond van bovenstaande overwegingen komt ivacaftor in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het GVS. Wij adviseren indien u overgaat tot plaatsing, aan de vergoeding de volgende voorwaarde te stellen: uitsluitend voor CF-patiënten met de 'gating mutaties' waarvoor ivacaftor geregistreerd is. Over de vergoeding van ivacaftor buiten deze voorwaarden om doet het Zorginstituut geen uitspraken. Hoewel wij ons kunnen voorstellen dat het product in een aantal andere 'gating mutaties' wel werkt, is het bewijs niet geleverd. Zodra dit bewijs wel geleverd kan worden (waarbij wellicht een n=1 trial een rol kan spelen) is het Zorginstituut bereid opnieuw naar deze casus te kijken.

De meerkosten voor het farmaciebudget bij opname van ivacaftor onder de genoemde voorwaarde kunnen in 2017 oplopen tot € 9,4 - 10,6 miljoen. Met het oog op mogelijke toekomstige indicatie-uitbreiding van ivacaftor gepaard gaande met aanzienlijke toename van de meerkosten, adviseren wij u om nu reeds voor dit geneesmiddel een financieel arrangement te sluiten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/26
ivacaftor (Kalydeco®)

Datum	15 december 2014
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2014131803
Zaaknummer	2012118856
Opdrachtgever	Ministerie van VWS
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92

Afdeling	Zorg
----------	------

Bijlage(n)	3
------------	---

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 ivacaftor (Kalydeco®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—6

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—6
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—6
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—6
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—6
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—6
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—6
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—6

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—7

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—7
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—8
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—8
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—10

5 Literatuur—11

1 Inleiding

In de brief van 8 september 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel ivacaftor (Kalydeco®).

1.1 **ivacaftor (Kalydeco®)**

Samenstelling

Ivacaftor (Kalydeco®) filmomhulde tablet 150 mg.

Geregistreerde indicatie

Ivacaftor (Kalydeco®) is geïndiceerd voor behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met één van de volgende 'gating-' (klasse-III-) mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Ivacaftor is als weesgeneesmiddel geregistreerd.¹

Dosering

De dosering van Kalydeco® is 150 mg tweemaal daags. Een tablet dient elke 12 uur te worden ingenomen met vetbevattend voedsel. De tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

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. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van ivacaftor is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met één van de volgende 'gating-' (klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R'. Dit betekent dat er geen middel beschikbaar is in het GVS voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid.

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

Ivacaftor (Kalydeco®) heeft de status van weesgeneesmiddel waarop de criteria van onderlinge vervangbaarheid in de regel niet van toepassing zijn. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee ivacaftor onderling vervangbaar is.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan ivacaftor (Kalydeco®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ivacaftor in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Plaatsing op bijlage 1B vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten: In twee studies van 24 weken bewerkstelligde ivacaftor bij patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF en ten minste één allel met een G551D CFTR-gating mutatie een significante verbetering op het primaire eindpunt longfunctie (FEV_1). De grootte van het effect op de verbetering van de longfunctie bedroeg in beide studies $\sim 10\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde en is klinisch relevant. In één studie bleek ook een verbetering van de kwaliteit van leven en het aantal en de duur van pulmonaire exacerbaties in vergelijking met placebo. In een 96 weken durende extensiestudie van beide fase 3 studies (i.e. in totaal 144 weken op ivacaftor) bleef het effect op de primaire uitkomstmaat FEV_1 tussen de behandelarmen behouden met variatie tussen 10-13%. Het gunstige effect van ivacaftor op andere secundaire eindpunten als gewicht en zweetchloride-concentratie bleef eveneens behouden. Op grond van tussentijdse gegevens uit deze extensiestudie lijkt het aantal pulmonaire exacerbaties echter weer toe te nemen na week 48. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

In één kleine (met slechts enkele patiënten per mutatietype) studie van 8 weken bij patiënten ≥ 6 jaar met CF, bij wie ten minste één allel de CFTR-gating mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R betrof, bewerkstelligde ivacaftor een statistisch significant beter resultaat dan placebo op de longfunctie (FEV_1) en de kwaliteit van leven.

Patiënten met een G970R mutatie ondervonden in deze studie na 8 weken behandeling met ivacaftor geen klinisch relevante verbetering ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaat FEV_1 .

Ongunstige effecten: De meest voorkomende ongunstige effecten van ivacaftor zijn buikpijn, diarree, duizeligheid, huiduitslag, infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en bacteriën in het sputum. Over het algemeen waren de ongunstige effecten mild tot matig. De ongunstige effecten van ivacaftor op lange termijn zijn echter nog onbekend. EMA heeft aanvullende veiligheidsrapportages gevraagd. Gezien het risico op off-label gebruik van ivacaftor, in het bijzonder bij kinderen < 6 jaar, heeft de EMA specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van ivacaftor door jonge patiënten met CF.

Ervaring: De ervaring met ivacaftor is beperkt.

Toepasbaarheid: Behandeling met ivacaftor is beperkt tot patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose en één van de volgende 'gating-' (klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Ivacaftor is daarom niet breed toepasbaar bij cystische fibrose. Bij gelijktijdig gebruik van ivacaftor met andere geneesmiddelen dient men rekening te houden met veel mogelijke interacties. Toepassing van ivacaftor bij getransplanteerde patiënten wordt niet aangeraden.

Gebruiksgemak: De aanbevolen dosering van ivacaftor is tweemaal daags 150 mg. De ivacaftor-tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt en dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel.

Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport over ivacaftor (Kalydeco®) dat als bijlage is toegevoegd.²

Conclusie:

Ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best

ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met een G551D gating-mutatie in het CFTR-gen. Voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met de 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen is het aannemelijk dat ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het bewijs voor deze uitspraak is gebaseerd op één kortdurende gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met enkele patiënten per mutatietype. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

Bij patiënten met de G970R-mutatie van het CFTR-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld.

3.2 **Beoordeling kosteneffectiviteit**

De kosteneffectiviteit van ivacaftor is onderzocht door de ziekteprogressie en overleving van CF patiënten met een gating-mutatie te modelleren. Hiervoor zijn resultaten en patiëntkarakteristieken gebruikt, afkomstig van dezelfde klinische studies als gebruikt bij de beoordeling van de farmaco-therapeutische waarde.

De aanvrager schat een ICER van gemiddeld €172.278/QALY met een analyse die niet is aangepast naar de Nederlandse situatie. Wanneer de kosteneffectiviteitsanalyse wordt aangepast naar de Nederlandse situatie, bedraagt volgens het Zorginstituut de ICER vanuit gezondheidszorg perspectief €266.074/QALY. De kosten worden nagenoeg volledig bepaald door de geneesmiddelenkosten van ivacaftor. Indien een referentiewaarde van €80.000/QALY wordt aangehouden is de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, 0%.

Volgens de geldende richtlijnen voor farmaco economisch onderzoek, hoort een kosteneffectiviteitsanalyse vanuit maatschappelijk perspectief te worden uitgevoerd. De aanvragers hebben alleen de positieve kant van het maatschappelijk perspectief geschat, en met behulp van een onjuiste methode. Het is daardoor niet duidelijk of vanuit een volledig maatschappelijk perspectief de ICER zal dalen of stijgen ten opzichte van de ICER vanuit het gezondheidszorg perspectief.

Het Zorginstituut Nederland, hierbij geadviseerd door de WAR, is van mening dat de farmaco-economische analyse door tekortkomingen met betrekking tot de invulling van het maatschappelijk perspectief onvoldoende is, maar voldoende aanknopingspunten biedt om te kunnen adviseren. De hoogte van de ICER maakt de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, zeer laag. Voor details wordt verwezen naar het Farmaco-economisch rapport over ivacaftor (Kalydeco®) dat als bijlage is toegevoegd.³

3.3 **Beoordeling kostenconsequentieraming**

Op dit moment bevinden zich volgens de NCFS in Nederland 36 patiënten met CF en een functionele gatingmutatie die voldoen aan de geregistreerde indicatie. In de berekening van de kostenconsequentieraming (KCR) is aangenomen dat er ieder jaar één nieuwe patiënt bij zal komen. De KCR is berekend voor 38 patiënten in 2017.

De NCFS geeft aan dat in Nederland op dit moment nog 5 patiënten bestaan met een gating-mutatie, anders dan de geregistreerde indicatie, maar met functionele overeenkomsten. Op basis van deze overeenkomsten kan volgens de NCFS worden aangenomen dat deze patiënten ook baat hebben bij behandeling met ivacaftor. In de KCR is een extra scenario opgenomen, indien de 5 patiënten met aan andere gating-mutatie ook met ivacaftor zullen worden behandeld. Hiervoor is echter aanvullend bewijs nodig, voordat de vergoedingsvoorwaarden kunnen worden

uitgebreid.

De behandelduur met ivacaftor is levenslang. De kosten per patiënt per jaar bedragen €246.375.

Op dit moment zijn de eerste studieresultaten beschikbaar over toepassing van ivacaftor in combinatie met lumacaftor bij een andere (meest voorkomende) klasse II mutatie die leidt tot CF. Mogelijk dat in de toekomst de geregistreerde indicatie van ivacaftor verder uitgebreid zal worden.

Voor details wordt verwezen naar de Kostenconsequentieraming van opname van ivacaftor (Kalydeco®) in het GVS die als bijlage is toegevoegd.⁴

Conclusie:

Uitgaande van 38 patiënten in 2017 en een scenario dat 5 extra patiënten in de dagelijkse praktijk met ivacaftor zullen worden behandeld (buiten de geregistreerde indicatie om, waarvoor bewijs nog moet worden geleverd), zal de opname van ivacaftor (Kalydeco®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten van € 9,4 - €10,6 miljoen ten laste van het farmaciebudget. De behandelduur met ivacaftor is levenslang.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Op grond van de toetsing van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt ivacaftor (Kalydeco®) in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Plaatsing gaat gepaard met meerkosten voor het farmaciebudget van € 9,4 - €10,6 miljoen in 2017. De farmaco-economische analyse is door tekortkomingen betreft de invulling van het maatschappelijk perspectief onvoldoende, maar biedt voldoende aanknopingspunten om te kunnen adviseren. De hoogte van de ICER maakt de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, zeer laag. De ICER wordt geschat op €266.074/QALY vanuit gezondheidszorgperspectief. De hoogte van de ICER wordt nagenoeg volledig bepaald door de geneesmiddelkosten.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Het geneesmiddel ivacaftor (Kalydeco®) kan niet geclusterd worden met andere geneesmiddelen in het GVS en kan dus niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met een G551D gating-mutatie in het CFTR-gen. Het is aannemelijk dat er een therapeutische meerwaarde is bij patiënten van 6 jaar en ouder met de 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen. De bijwerkingen van ivacaftor zijn over het algemeen mild tot matig.

Ivacaftor komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS, het een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg en de kosteneffectiviteitsanalyse voldoende aanknopingspunten biedt om te kunnen adviseren. Opname van ivacaftor in het GVS, op basis van de huidige geregistreerde indicatie, gaat gepaard met meerkosten van € 9,4 - € 10,6 miljoen in 2017. Toekomstige indicatie-uitbreiding van ivacaftor kan tot aanzienlijke toename van deze meerkosten voor het farmaciebudget leiden.

5 Literatuur

- 1 European Medicine Agency. Public summary of opinion on orphan designation N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu
- 2 Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor (Kalydeco®). Zorginstituut Nederland. 2014
- 3 Farmaco-economisch rapport ivacaftor (Kalydeco®). Zorginstituut Nederland. 2014
- 4 Kostenconsequentieraming ivacaftor (Kalydeco®). Zorginstituut Nederland. 2014

Farmacotherapeutisch rapport ivacaftor
Kalydeco® voor behandeling van cystische
fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III
mutaties in het CFTR-gen

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

Datum 15 december 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014106132
Zaaknummer	2012118856
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg
Auteur	Mw. M.R. Kuijpers

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 3

1 Inleiding 4

- 1.1 Achtergrond 4
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 6

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 9

- 2.1 Zoekstrategie 9
- 2.2 Databases & websites 9
- 2.3 Selectiecriteria 9

3 Samenvatting resultaten 10

- 3.1 Gunstige effecten 10
- 3.2 Ongunstige effecten 10
- 3.3 Ervaring 10
- 3.4 Toepasbaarheid 10
- 3.5 Gebruiksgemak 10
- 3.6 Eindconclusie therapeutische waarde 11

4 Resultaten 12

- 4.1 Resultaten literatuursearch 12
- 4.2 Gunstige effecten 12
- 4.3 Ongunstige effecten 16
- 4.4 Ervaring 17
- 4.5 Toepasbaarheid 18
- 4.6 Gebruiksgemak 20
- 4.7 Eindconclusie thapeutische waarde 20

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 21

- 5.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 21

6 Literatuur 21

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 24

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 26

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 27

Bijlage 4: Gunstige effecten van ivacaftor voor behandeling CF bij patiënten ≥ 6 jaar en klasse III mutatie in het CFTR-gen na 24/48 wkn 28

Bijlage 5: Gunstige effecten van ivacaftor voor behandeling CF bij patiënten ≥ 6 jaar en klasse III mutatie in het CFTR-gen na 72/96 wkn 29

Bijlage 6: Ongunstige effecten van ivacaftor en placebo+best ondersteunende zorg voor behandeling CF bij patiënten ≥ 6 jaar en klasse III mutatie in het CFTR-gen 30

Samenvatting

Inleiding

De inhoudelijke beoordeling van ivacaftor door Zorginstituut Nederland, met advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), is in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Ivacaftor is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De deelconclusies van deze criteria zijn hieronder opgenomen. Zorginstituut Nederland is tot de volgende eindconclusie gekomen.

Voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met de G551D gating-mutatie in het CFTR-gen heeft ivacaftor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het is aannemelijk dat ivacaftor bij de 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het bewijs voor deze tweede uitspraak is gebaseerd op één gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie van kleine omvang.

Bij patiënten met een G970R-mutatie in het CFTR-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het GVS, is beschreven in het GVS-rapport van ivacaftor.

De tekst in dit farmacotherapeutisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, zoals afgerond in haar vergadering van 15 december 2014. De gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk Tractus respiratorius/ Overige middelen bij astma en obstructieve longziekten/Mucolytica en middelen bij cystische fibrose van het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Cystische fibrose (of taaislijmziekte) is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen, het gen dat codeert voor de productie van het eiwit "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator". Het gen ligt op chromosoom 7q34. Het CFTR-eiwit is een door ATP gereguleerd eiwit voor transport van chloride over het membraan van de epitheelcellen. Hierbij functioneert het CFTR eiwit als een kanaal voor het transport van chloride-ionen in en uit cellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op epitheeloppervlakken als longen en pancreas. Op dit moment zijn meer dan 1900 mutaties in het CFTR-gen bekend. De mutaties leiden tot gebrekkige chloridekanalen en problemen met chloride- en watertransport over membranen in tal van organen. De mutatie in het CFTR-gen die het meest voorkomt is een deletie van drie baseparen waardoor fenylalanine op positie 508 ontbreekt (F508del). Bij 87,4% van de Nederlandse patiënten komt de F508del mutatie op tenminste één chromosoom voor.¹

Na de F508del mutatie komen de volgende 6 mutaties het meeste voor: A455E (allelfrequentie 3,6%), R117H (1,7%), 1717-1G>A (1,5%), G542X (1,8%), R553X (1,2%) en S1251N (1,2%).¹ Het merendeel van de mutaties komt sporadisch voor. Minder dan 20 mutaties zijn verantwoordelijk voor 99% van alle gevonden CF-afwijkingen. Ongeveer de helft van alle gevallen van CF wordt veroorzaakt door een homozygote F508del mutatie.

Afhankelijk van de klasse waartoe een specifieke mutatie behoort, kan het epitheliale chloridetransport in mindere of meerdere mate gestoord zijn. Op basis van de aard van de fysiologische verstoring zijn de mutaties ingedeeld in zes klassen.²

Klasse I: Defect in eiwitsynthese (G542X; R1162X; 711+1G; W1282X). Het CFTR-eiwit ontbreekt indien er 2 allelen zijn met een klasse I mutatie.

Klasse II: Defect in de aanmaak en afwerking van het CFTR-eiwit (F508del; N1303K). Aanmaak van het eiwit vindt plaats, maar met defecten in de structuur waardoor het niet of onvolledig beschikbaar komt.

Klasse III: Defect in de regulatie van het CFTR-eiwit (G551D; S1251N) met defecte functionaliteit als gevolg. Ook aangeduid als 'CFTR-gating mutaties'.

Klasse IV: Verstoorde geleidbaarheid van het CFTR-chloridekanaal (R117H).

Klasse V: Partiële defecten in synthese of de aanmaak en de afwerking van het CFTR-eiwit (2789+5G>A; 3849+10kbC->T; 3272+26G>A).

Klasse VI: Gereduceerde stabiliteit van het CFTR-eiwit (A455E).

1.1.2 Symptomen

Het verstoorde epitheliale chloridetransport en het hieraan (passief) gekoppelde verminderde watertransport leiden tot afwijkingen in luchtwegen, maag-darmstelsel en voortplantingssysteem. Als gevolg hiervan gaan sommige exocriene klieren een dik taai slijm produceren. Recidiverende infecties van de luchtwegen (incl. longontsteking), door een verminderde natuurlijke afweer tegen bacteriën, staan vooral tijdens de kinderleeftijd op de voorgrond. Ook komen gastro-intestinale symptomen, zoals meconiumileus, vorming van galstenen, slechte opname van voedingsstoffen, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie voor. De gemiddelde afname van de longfunctie (gemeten als expiratoir secondevolume (FEV₁) bij

patiënten met cystische fibrose (CF) is ~1 - 3% per jaar.⁷ Oudere CF patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus, levercirrose en fertiliteitsstoornissen.³

Wanneer de aandoening in ernst toeneemt, kunnen haemoptysis (ophoesten van bloed) en onherstelbare schade aan de longfunctie optreden.

De chlorideconcentratie in het zweet is bij patiënten met CF verhoogd door verminderde terugresorptie over de celmembranen van epitheelcellen in de zweetklier. Ook de concentratie van natrium is verhoogd. De zweettest is positief als de concentratie Cl of Na hoger is dan 60 mmol/l en de ratio Cl/Na > 1. In gezonde personen is de ratio Cl/Na altijd < 1. Bij milde vormen van CF kan de zweettest negatief zijn. Daarom is bij blijvende klachten vervolgonderzoek nuttig. Aangezien de test een screeningstest is dienen positieve testuitslagen bevestigd te worden met DNA-onderzoek.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De prevalentie van CF (cystische fibrose) is ongeveer 1,2:10.000 Europese inwoners (~2000 Nederlanders).⁴ De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting schat op basis van data in hun register dat circa 1490 Nederlanders CF hebben. In 2012 waren gegevens over 1452 patiënten in de NCFS registratie opgenomen.¹ Uit de gegevens van dit Nederlandse register over 2012 volgt dat er ca. 40 patiënten zijn met een (klasse III) 'CFTR gating mutatie'. Eén daarvan is jonger dan zes jaar. De meesten van hen hebben de S1251N mutatie.⁵

1.1.4 *Ernst*

Het taai slijm dat zich vormt bij CF vormt pluggen in de longen, pancreas, galwegen, lever, vasa deferentia en darmen. Dit leidt tot progressief functieverlies van de betrokken organen. Het functieverlies van de long met de leeftijd is de meest bepalende factor voor de prognose van patiënten met cystische fibrose.^{3,7} Irreversibele schade aan de longen is dan ook de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten. De mediane levensverwachting in Nederland bij CF-patiënten is de afgelopen 25 jaar flink toegenomen en ligt inmiddels boven de 40 jaar, ruim onder het gemiddelde van de Nederlandse bevolking.^{3,6} De ernst van de ziekte wordt gedeeltelijk bepaald door het CFTR genotype van de patiënt. Hierbij speelt de aard van de mutatie een rol en het feit of de mutatie homozygoot of heterozygoot aanwezig is. Bij zieke CF-patiënten zien we homozygote mutaties of mutaties die samengesteld ('compound') heterozygoot zijn; in dat laatste geval zijn beide allelen aangedaan, maar niet met dezelfde mutatie. Dragers van slechts één gemuteerd allel (heterozygoten) lijden niet aan CF.⁸ Patiënten met klasse I tot en met III mutaties vertonen de hoogste mortaliteit, waarbij de klasse I en II mutaties de grootste longproblemen en pancreasinsufficiëntie vanaf de geboorte veroorzaken.^{2,9} Het klinisch beeld van de patiënt met een mildere genetische klasse is daarnaast ook afhankelijk van andere factoren zoals modifier genes, omgeving en non-genetische factoren waardoor de ernst niet op voorhand voor elke patiënt te voorspellen is.¹⁰

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

In 2007 hebben de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) een landelijke richtlijn voor de diagnose en behandeling van CF (cystische fibrose) opgesteld.² De huidige behandeling is symptomgericht en bestaat uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzym-suppletie-therapie).² Bij patiënten met een FEV₁ lager dan 30% kan de mogelijkheid van een longtransplantatie overwogen worden.²

Ivacaftor is het eerste geneesmiddel dat gericht is op de effecten van genetische afwijkingen die CF veroorzaken en hiermee de eerste therapie die niet gericht is op de symptomen, maar mogelijk de onderliggende oorzaak aanpakt. In de fase 3 klinische studies werd ivacaftor, toegevoegd aan de standaardbehandeling, vergeleken met standaardbehandeling plus placebo. Placebo als vergelijkende behandeling in de fase 3 studies is acceptabel omdat ivacaftor het eerste beschikbare geneesmiddel uit een nieuwe farmacotherapeutische klasse is waardoor er geen vergelijkbare alternatieve behandelingen bestaan. De standaard best ondersteunende behandeling (symptomatische) werd tijdens de studies voortgezet. De vergelijkende behandeling voor bepaling van de therapeutische waarde van ivacaftor als toevoeging aan de standaard (symptomatische) behandeling bestaat dus uit standaardbehandeling+placebo.

1.1.6 *Ivacaftor (Kalydeco®) filmomhulde tablet 150 mg*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Kalydeco® is geïndiceerd voor behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met één van de volgende 'gating-' (klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R.²⁶

1.1.6.2 Dosering

De dosering van Kalydeco® is 150 mg tweemaal daags. Een tablet dient elke 12 uur te worden ingenomen met vetbevattend voedsel. De tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Ivacaftor is het eerste geneesmiddel uit een nieuwe klasse, de selectieve CFTR-proteïne potentiatoren. Ivacaftor stimuleert de CFTR-kanaal-'gating' bij CF patiënten met een G551D- of een andere klasse III gating mutatie in het CFTR-gen, waardoor de functionaliteit van de gemuteerde chloride-ionkanalen op het epitheliale celoppervlak en het chloridetransport gedeeltelijk normaliseren. In vitro veroorzaakt ivacaftor minimaal een 10-voudige toename van het chloridetransport in cellen met de volgende mutaties: G551D (55x), G178R (30x), S549N (60x), S549R (1050x) G551S (16x), G970R (31x), G1244E (130x), S1251N (25x), S1255P (73x) en G1349D (47x).¹¹

Bij patiënten met een F508del mutatie gaf ivacaftor nauwelijks toename in het chloridetransport. Het exacte mechanisme dat de 'gating'-activiteit van sommige mutante CFTR-vormen verlengt, is nog niet volledig opgehelderd.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Ivacaftor is als weesgeneesmiddel geregistreerd.^{4,12}

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Heeft ivacaftor een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

De door de fabrikant voorgestelde patiëntenpopulatie voor een therapeutische meerwaarde van ivacaftor zijn patiënten met CF en één van de volgende 'gating-' mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Deze patiëntengroep komt overeen met de door de EMA

(European Medicines Agency) geregistreerde indicatie van ivacaftor.

1.2.3

Relevante uitkomstmaten

In de CHMP richtlijnen voor klinisch onderzoek naar CF zijn ook aanbevelingen opgenomen voor therapieën die gericht zijn op verbetering van de CFTR activiteit.¹³ Therapieën gericht op herstel van de CFTR activiteit kunnen resulteren in een klinische verbetering van pulmonale- en niet-pulmonale complicaties van CF. In klinisch onderzoek naar CFTR-modulatoren kunnen daarom dezelfde uitkomstmaten worden gebruikt als in onderzoek naar behandelingen voor CF-gerelateerde pulmonale ziekte of niet-pulmonale aandoeningen. Bij CF patiënten met pulmonale ziekte is het primaire behandeldoel het behoud of verbetering van de longfunctie en de vermindering (tot staan brengen) van inflammatoir-geïnduceerde longschade. De door de EMA aanbevolen primaire uitkomstmaat is de absolute verandering in FEV₁.¹³ De FEV₁ waarde is het volume lucht in liter dat na maximale inademing in één seconde kan worden uitgeademd. In praktijk (en in de klinische studies) wordt de FEV₁ waarde weergegeven als het percentage van de voorspelde waarde (percent-predicted forced expiratory volume in één seconde, ofwel PPFEV₁). De voorspelde waarde is de referentiewaarde bij een gezond persoon, na correctie voor leeftijd, lengte, geslacht en ras. Een FEV₁-voordeel van een behandeling moet worden bevestigd met harde en klinisch relevante uitkomstmaten, zoals duur tot eerste pulmonale exacerbatie, het aantal exacerbaties en het interval daartussen, het percentage patiënten met minder exacerbaties of langere intervalduur, het aantal en de duur van ziekenhuisopnamen en het aantal intraveneuze (antibiotische) behandelingen. Deze uitkomstmaten zijn daarom belangrijke secundaire eindpunten in klinisch onderzoek. Een andere belangrijke secundaire uitkomstmaat is kwaliteit van leven zoals beoordeeld met een voor CF ziekte-specifieke vragenlijst zoals de gevalideerde 'Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R). De CFQ-R wordt gescoord op een 100-puntenschaal en hogere scores representeren een lager effect van de symptomen van de ziekte op de door het individu ervaren kwaliteit van leven. Een verschil van 4 punten wordt gezien als een klinisch relevant verschil.¹⁵

Bij het testen van geneesmiddelen die effect uitoefenen via stimulatie van de CFTR-kanaal-'gating', waardoor het chloridetransport gedeeltelijk normaliseert, blijkt verandering in de concentratie zweetchloride een relevante indicator te zijn voor hun activiteit. Hoewel veranderingen in zweetchloride-concentratie zich niet altijd in klinische effecten hoeven te vertalen, kunnen ze wel effectiviteitsgegevens ondersteunen.

Tot slot is bij nog niet volgroeide CF-patiënten de absolute verandering (verhoging) van het lichaamsgewicht een klinisch relevante secundaire uitkomstmaat. Beperking van de gewichtstoename is een voorspeller voor klinische longziekte, c.q. progressie van de aandoening.

Correlatie tussen FEV₁ en overleving

Volgens de CBO Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Cystic Fibrose is de FEV₁ geassocieerd met morbiditeit en op de lange termijn met mortaliteit bij CF-patiënten.² De European Consensus richtlijn over CF geeft aan dat het percentage PPFEV₁ de sterkste klinische voorspeller van de mortaliteit is en vaak wordt gebruikt in klinisch onderzoek.¹⁶ De voorspellende waarde van de FEV₁ neemt toe naarmate de patiënt ouder wordt.^{13,14} Op basis van gegevens uit de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (1986-1998) uit de VS is een 5-jaars overlevingsmodel ontwikkeld en gevalideerd. Een hogere PPFEV₁, hogere weight-for-age z-score^a, toereikende pancreasfunctie en infectie met *S. Aureus* zijn voorspellende variabelen voor een

^a Het z-score-systeem drukt de anthropometrische waarde (gewicht, lengte) uit als een aantal standaarddeviaties of z-scores boven of beneden de referentiewaarde of de mediaanwaarde.

betere overleving na vijf jaar.¹⁷ Door verbeteringen in de behandeling van CF-patiënten kan de gemiddelde afname van de FEV₁ de laatste jaren beperkt worden tot minder dan 1% per jaar.²⁷

1.2.4 Relevante follow-up duur

Om een klinisch relevant effect te meten op de achteruitgang van de FEV₁ wordt een studieduur van 6-12 maanden aanbevolen.

1.2.5 Vereiste methodologische studiekekenmerken

Een Randomised Controlled Trial (RCT) voor het onderzoek naar de effectiviteit van ivacaftor is qua design uitvoerbaar. Het bewijs voor de therapeutische waarde van ivacaftor dient te zijn gebaseerd op de resultaten van een RCT.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de volgende door de EMA (European Medicines Agency) opgestelde documenten: de nieuwste (nog niet gepubliceerde) Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van ivacaftor, het European Public Assessment Report (EPAR) en het nog niet op de EMA website gepubliceerde CHMP extension of indication variation assessment report EMA/CHMP/360053/2014.¹⁸ Tevens is een literatuursearch verricht in relevante databestanden met de zoektermen: (ivacaftor, Kalydeco) AND (cystic fibrosis). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library op 29 juli 2014, met een aanvulling tot en met september 2014. De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten en beoordelingen over behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten ≥ 6 jaar met klasse III 'gating-' mutaties in het CFTR-gen: NICE, UK NHS (National Health Service), IQWiG, EUnetHTA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor behandeling van cystische fibrose bij patiënten ≥ 6 jaar klasse III-mutaties in CFTR-gen : NVALT, NCFS (Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting), ECFS (European Cystic Fibrosis Society).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Exclusiecriteria waren: in-vitro studie, overzichtsartikel, ongecontroleerde studie, niet-klinische studie, review, case-serie.

3 Samenvatting resultaten

3.1 **Gunstige effecten**

In twee studies van 24 weken bewerkstelligde ivacaftor bij patiënten ≥ 6 jaar met bevestigde CF en ten minste één allel met een G551D CFTR-gating mutatie een significante verbetering op het primaire eindpunt longfunctie (FEV₁). De grootte van het effect op de verbetering van de longfunctie bedroeg in beide studies ~10% ten opzichte van de uitgangswaarde en is klinisch relevant.

In één studie bleek ook een verbetering van de kwaliteit van leven en het aantal en de duur van pulmonaire exacerbaties in vergelijking met placebo.

In een 96 weken durende extensiestudie van beide studies (i.e. in totaal 144 weken op ivacaftor) bleef het effect op de primaire uitkomstmaat FEV₁ tussen de behandelarmen behouden met variatie tussen 10-13%.²⁵ Het gunstige effect van ivacaftor op andere secundaire eindpunten als gewicht en zweetchloride-concentratie bleef eveneens behouden. Op grond van tussentijdse gegevens uit deze extensiestudie lijkt het aantal pulmonaire exacerbaties echter weer toe te nemen na week 48. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

In één kleine (met slechts enkele patiënten per mutatietype) studie van 8 weken bij patiënten ≥ 6 jaar met CF, bij wie ten minste één allel de CFTR-gating mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R betrof, bewerkstelligde ivacaftor een statistisch significant beter resultaat dan placebo op de longfunctie (FEV₁) en de kwaliteit van leven.

Patiënten met een G970R mutatie ondervonden in deze studie na 8 weken behandeling met ivacaftor geen klinisch relevante verbetering ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaat FEV₁.

3.2 **Ongunstige effecten**

De meest voorkomende ongunstige effecten van ivacaftor zijn buikpijn, diarree, duizeligheid, huiduitslag, infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en bacteriën in het sputum. Over het algemeen waren de ongunstige effecten mild tot matig. De ongunstige effecten van ivacaftor op lange termijn zijn echter nog onbekend. EMA heeft aanvullende veiligheidsrapportages gevraagd. Gezien het risico op off-label gebruik van ivacaftor, in het bijzonder bij kinderen < 6 jaar, heeft de EMA specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van ivacaftor door jonge patiënten met CF.

3.3 **Ervaring**

De ervaring met ivacaftor is beperkt.

3.4 **Toepasbaarheid**

Behandeling met ivacaftor is beperkt tot patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose en één van de volgende 'gating-' (klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Ivacaftor is daarom niet breed toepasbaar bij cystische fibrose. Bij gelijktijdig gebruik van ivacaftor met andere geneesmiddelen dient men rekening te houden met veel mogelijke interacties. Toepassing van ivacaftor bij getransplanteerde patiënten wordt niet aangeraden.

3.5 **Gebruiksgemak**

De aanbevolen dosering van ivacaftor is tweemaal daags 150 mg. De ivacaftor-tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt en dient te worden ingenomen met

vetbevattend voedsel.

3.6 Eindconclusie therapeutische waarde

Ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 - 12 jaar en bij patiënten ouder dan 12 jaar met een G551D gating-mutatie in het CFTR-gen.

Voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met de 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen is het aannemelijk dat ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het bewijs voor deze uitspraak is gebaseerd op één kortdurende gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met enkele patiënten per mutatietype. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

Bij patiënten met de G970R-mutatie van het CFTR-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld.

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde in totaal 52 treffers op. Hiervan werden er 44 geëxcludeerd. Van de acht overgebleven publicaties betreffen er vier publicaties over fase 2 studies, namelijk studie VX06-770-101 ('dose-finding' studie) en studie VX10-770-106.^{15,19,20,21} Drie publicaties betreffen drie relevante, dubbelblind gecontroleerde fase 3 RCT's, te weten VX08-770-102 (STRIVE), VX08-770-103 (ENVISION) en VX12-770-111 (KONNEKTION).^{14,22, 23} In de studies STRIVE en ENVISION is het effect van ivacaftor bestudeerd bij CF-patiënten met een G551D CFTR gating mutatie. De fase 3 studie VX12-770-111 (KONNEKTION) is uitgevoerd bij CF-patiënten met een aantal andere CFTR gating mutaties.²³ Deel I van de KONNEKTION studie is ook besproken in de CHMP Variation assessment report ten behoeve van de indicatie-uitbreiding van ivacaftor voor gebruik bij patiënten met een non-G551D CFTR gating mutatie.¹⁸ De resultaten van deel II van de KONNEKTION studie, een open label extensie, zijn als studierapport beschikbaar.²⁴ De vierde fase 3 studie VX08-770-105 (PERSIST studie) is een lange termijn open-label extensie van de STRIVE en de ENVISION studies.²⁵ De tussentijdse resultaten van de PERSIST studie zijn eveneens opgenomen in de EPAR¹¹ van Kalydeco®. Alle vier fase 3 studies zijn voor deze beoordeling geselecteerd (STRIVE, ENVISION, KONNEKTION en PERSIST). De kenmerken van deze studies zijn weergegeven in **bijlage 1**. Hun opzet is in overeenstemming met de geldende richtlijnen en het door de CHMP afgegeven advies vooraf.^{11,13,18}

De in paragraaf 1.2.3. genoemde uitkomstmaten zijn in alle studies gehanteerd. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

Op basis van de geïnccludeerde studies en bronnen is de therapeutische waarde beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.2 Gunstige effecten

4.2.1 Evidentie

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (VX08-770-102) werd de effectiviteit van ivacaftor gedurende 24 weken vergeleken met placebo, in beide armen plus best ondersteunende zorg, bij patiënten ≥12 jaar met CF als bevestigde diagnose, die ten minste één allel met een CFTR G551-mutatie hadden. De diagnose van CF werd gedefinieerd als: 1) een zweettest uitslag ≥60 mmol/l of twee CF-geassocieerde mutaties; en 2) chronische sino-pulmonale ziekte of gastro-intestinale dan wel voedingstoestand-afwijkingen.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde leeftijd 26 jaar, was 98% Kaukasiër en was de gemiddelde voorspelde FEV₁ 64%. Van de deelnemers was 52% vrouw. Ter vergelijking: volwassenen CF patiënten in Nederland (n=804) hadden in 2012 een mediane FEV₁ waarde van 62%. In de studie waren de uitgangswaarden gelijk over de armen verdeeld, met uitzondering van medicatie in het jaar voorafgaand aan de start van de studie. In de placebo-arm werd de volgende medicatie meer gebruikt (verschil ≥ 5%) dan in de ivacaftor-arm: dornase alfa (73% vs 65%), salbutamol (53% vs 42%), tobramycine (45% vs 34%) en seretide (41% vs 28%). In de ivacaftor arm werd een toename van de FEV₁ geobserveerd van 63,5% bij baseline naar 73,9% na 24 weken (absolute verandering t.o.v. baseline FEV₁-waarde van 10,4%). In de placebogroep werd een afname in FEV₁-waarde

geobserveerd van 63,7% (baseline) naar 63,5% na 24 weken (absolute verandering t.o.v. baseline FEV₁-waarde van -0,2%). Na 48 weken behandeling werd een vergelijkbaar resultaat (10,1% vs. 0,4%; p<0,0001) geobserveerd. Het verschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering in FEV₁ (vanaf baseline tot en met week 24) was 10,6% (95% BI: 8,6; 12,6). Het resultaat bij ivacaftor na 24 weken was statistisch significant beter dan placebo op de uitkomstmaten: FEV₁, kwaliteit van leven en aantal exacerbaties. Ongeveer 75% van de patiënten in de ivacaftor-arm had een verandering in voorspelde FEV₁ van ≥5% t.o.v. de uitgangswaarde.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (VX08-770-103) werd ivacaftor gedurende 24 weken vergeleken met placebo (best ondersteunende zorg) bij CF-patiënten van 6-12 jaar bij wie ten minste één allel een CFTR G551-mutatie had. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde leeftijd 9 jaar, was 87% Kaukasiër en was de gemiddelde voorspelde FEV₁ 84%. Ter vergelijking: Uit de NCFS rapportage over Nederlandse CF patiënten tussen 6 – 18 jaar (n=648) in 2012 blijkt dat de mediane FEV₁ waarde voor alle patiënten 88,7% is met variatie tussen 73,9–97% voor de verschillende CF-behandelcentra.¹

In de ivacaftor-arm was 65% procent van de patiënten vrouw; in de placebo-arm was dat 39%. De uitgangswaarden waren goed over de armen verdeeld, met uitzondering van kenmerken geslacht en medicatiegebruik in het jaar voorafgaand aan de studie. In de placebo-arm werd de volgende medicatie meer gebruikt dan in de ivacaftor-arm: dornase alfa (85% vs 69%) en seretide (19% vs 12%). Het verschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering in FEV₁ (vanaf baseline tot en met week 24) was 12,5% (95% BI: 6,6; 18,3). Dit effect op de primaire uitkomstmaat was statistisch significant.

Een toename van de kwaliteit van leven zoals gemeten met de CFQ-R van 4 punten wordt beschouwd als klinisch relevant bij patiënten met een stabiele vorm van de ziekte.²⁶ In beide studies 102 en 103 werd dit verschil behaald, al was het verschil in de studie 103 niet statistisch significant.

Zowel in studie 102 als 103 resulteerde behandeling met ivacaftor na 48 weken in significante gewichtstoename ten opzichte van placebo. In studie 102 was dat 3,11 kg vs 0,40 kg in de placebo (95% BI: 1,33; 4,09). In studie 103 was het verschil in lichaamsgewicht na 48 weken 2,77 kg (95% BI: 1,31; 4,23).

De resultaten van studies VX08-770-102 en VX08-770-103 staan in **bijlage 4**.

Studie VX08-770-111 is een tweedelig, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd cross-over onderzoek, gevolgd door een open-label extensie van 16 weken met ivacaftor. Voor deze beoordeling zijn de resultaten van het dubbelblinde, gecontroleerde cross-over deel van de studie relevant. Het onderzoek vergeleek ivacaftor met placebo (beide gecombineerd met best ondersteunende zorg) bij patiënten > 6 jaar (n=39) met CF van wie ten minste één allel was aangedaan met een van de volgende (non G551D) CFTR gating mutaties: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P en G1349D. De verdeling over de CFTR-gating mutaties was gelijkmatig, met uitzondering van mutatie S1251N, die bij 8 patiënten voorkwam. Er waren twee behandelperioden van 8 weken, gescheiden door een wash-out periode van 4–8 weken.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in behandelperiode 1 was 23,8 jaar, 75% was van het Kaukasische ras en 65,0% was man. Voor behandelperiode 2 was dat respectievelijk 21,7 jaar, 73,7% en 47,4%. De gemiddelde voorspelde FEV₁ van de deelnemers was 78,4% van de voorspelde normaalwaarde. Het gebruik van andere medicatie kwam grotendeels overeen voor placebo- en ivacaftorgebruikers, met

uitzondering van het levofloxacin-gebruik dat bij de placebogebruikers 16,2% was (vs 2,6% bij ivacaftorgebruikers).

Na 8 weken behandeling blijkt ivacaftor statistisch significant beter dan placebo te scoren op de primaire uitkomstmaat FEV₁. Voor ivacaftor was de toename in FEV₁ ten opzichte van de baseline 7,5% (SE 1,2%), voor placebo -3,2% (SE 1,3). Dit resulteert voor ivacaftor vs placebo in een verschil van 10,7% op het primaire eindpunt FEV₁ (95% BI: 7,2; 14,1). Op het secundaire eindpunt CFQ-R is de score van ivacaftor vs. placebo +9,6 (95% BI: 4,5; 14,7). De resultaten zijn weergegeven in **bijlage 4**.

In de open-label extensiestudie (VX08-770-105) werd de effectiviteit en de veiligheid van ivacaftor bij patiënten met een G551D gating-mutatie bestudeerd tot een behandelduur van 96 weken. De studiepopulatie bestond uit patiënten van de eerder uitgevoerde twee RCT's. In totaal namen 144 patiënten (92%) van de VX08-770-102 studie en 48 patiënten (89%) van de VX08-770-103 studie deel aan de extensiestudie. Uit de interim-resultaten blijkt na 72 en 96 behandelweken het gemiddelde absolute verschil in FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde 10,3% (SD=9,3) en 9,5% (SD=10,1) te zijn. Bij de patiënten afkomstig uit studie 102 die in de ivacaftor-arm van studie 105 waren ingedeeld, lijkt het gemiddelde aantal exacerbaties gedurende behandelweek 49-96 (7,2) hoger te zijn dan tijdens behandelweek 1-48 (4,8). Ook lijkt de gemiddelde totale duur van de exacerbaties te zijn toegenomen (gedurende behandelweek 49-96 = 19,8 dagen (SD=38,7) versus behandelweek 1-48 = 11,6 dagen (SD=23,5)). De resultaten van studie VX08-770-105 zijn weergegeven in **bijlage 5**.

4.2.2

Discussie

De claims ten aanzien van de effecten van ivacaftor zijn gebaseerd op korte en middellange studies (tot 96 weken) bij CF patiënten met de CFTR-gating mutatie van het type G551D (studies 102, 103 en 105), en op één korte studie (8 weken) bij een CF-patiënten met een aantal andere CFTR-gating mutaties (studie 111).

In de studies 102 en 103 bleef het absolute verschil in FEV₁ tussen ivacaftor- en placebo-arm redelijk stabiel gedurende behandelweken 24-96 met variatie tussen 10-13%.

In beide studies 102 en 103 gebruikten patiënten minder antibiotica in de ivacaftor-armen (5% resp. 7%) als in de placebo-armen (14% resp. 10%). In studie 102 was het aantal exacerbaties na 48 weken bij ivacaftor verlaagd t.o.v. placebo.

Uit de resultaten van de lange termijn extensiestudie 105 (met patiënten uit studies 102 en 103) leek het aantal exacerbaties en de duur van de exacerbaties na week 48 echter weer toe te nemen t.o.v. week 1-48 (p= onbekend). Dit resultaat is onverwacht en niet consistent met de resultaten voor andere secundaire eindpunten. Op verzoek van de EMA heeft de registratiehouder voor beide studies 102 en 103 een subgroep-analyse uitgevoerd van het primaire eindpunt op aan- of afwezigheid van URTI's (Upper Respiratory Tract Infections) en bacteriën in het sputum. Patiënten mét URTI's en bacteriën in het sputum tijdens de studie blijken méér effect van ivacaftor te ondervinden op het primaire eindpunt FEV₁ dan patiënten zonder URTI's of bacteriën. Of het optreden van URTI's een ongunstig effect is, mogelijk gerelateerd aan ivacaftor-gebruik, kan alleen in een langdurige studie worden uitgezocht. Bij de registratie van ivacaftor heeft EMA in het Risk Management Plan om oplevering van deze aanvullende gegevens na drie en vijf jaar gevraagd.¹¹

In de studies 102 en 103 (patiënten met een G551D-mutatie) leidde ivacaftor snel tot een substantiële en voortdurende daling in zweetchloride. De gemiddelde daling in zweetchlorideconcentratie (Δ baseline-week 24) in studie 102 en 103 was

respectievelijk -48 (95% BI: -51;-45) en -54 mmol/l (95% BI: -62;-47). Deze vermindering bleef aanhouden tot en met 48 weken.

In studie 111 (patiënten met een non-G551D-mutatie) leidde behandeling gedurende 8 weken met ivacaftor eveneens tot daling van de zweetchloride-concentratie van -49 mmol/l (95% BI: -57; -41). Bij de vier patiënten met de G970R-mutatie in deze studie was de gemiddelde (\pm SD) daling slechts -6,3 (6,6) mmol/l. Bij drie van deze vier patiënten was de verbetering in de zweetchloridetest zelfs <5 mmol/l. Ook met betrekking tot de primaire uitkomstmaat FEV₁ vertoonden deze vier patiënten na 8 weken behandeling geen klinisch relevante verbetering. Bij patiënten met de G970R-mutatie kon de klinische werkzaamheid van ivacaftor daarom niet worden vastgesteld.

Er zijn aanwijzingen dat in de studies 102 en 103 bij de subgroep van patiënten met een FEV₁ uitgangswaarde >90% de gunstige effecten van ivacaftor lager kunnen zijn dan bij patiënten met een slechtere FEV₁ uitgangswaarde.¹¹ In beide studies werden vooral patiënten met milde tot matige CF geïncludeerd, slechts 12 patiënten met ernstige CF (FEV₁ uitgangswaarde < 40%).²⁶ In studie 102 vertoonde de subgroep patiënten met een FEV₁ uitgangswaarde van 40-50% na 48 weken behandeling met ivacaftor een vergelijkbare verandering t.o.v. placebo als de totale studiepopulatie (Δ PPF_{FEV1} = ~11% vs. 10,5% [$p < 0,05$]). Vanwege het beperkte aantal patiënten in de subgroepenanalyses zijn de resultaten onvoldoende om definitieve conclusies te kunnen trekken over de effectiviteit van ivacaftor bij deze subgroep.¹¹ Het blijft nog onduidelijk of de resultaten uit studies 102 en 103 geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle patiënten met ernstige CF (PPF_{FEV1} < 40%) en een G551D mutatie.

Studie 111, uitgevoerd bij CF-patiënten met non-G551D mutaties, includeerde geen patiënten met ernstige CF (FEV₁ < 40%). Alle patiënten hadden milde tot matige CF. De resultaten op de primaire en secundaire uitkomstmaten in studie 111 zijn onderling consistent. Ook blijken de resultaten consistent te zijn met resultaten die werden bereikt in de studies 102 en 103 bij CF-patiënten met een G551D mutatie.

De extrapoleerbaarheid van de resultaten van studie 111 is beperkt. Dit heeft zowel te maken met de heterogeniteit in de gating-mutaties bij de onderzochte patiëntenpopulatie als met de vraag of er wel een causale relatie is tussen CF en alle betrokken non-G551D gating mutaties. Aanleiding voor deze twijfel zijn de onverwachte effecten op de verandering in zweetchloride-concentratie in zowel de ivacaftor- als in de placebo-arm van de studie. De analyse per specifieke non-G551D gating mutatie toont aan dat de patiëntenpopulatie inderdaad heterogeen is waardoor een verbreding van de indicatie naar andere non-G551D-gating mutaties niet acceptabel is. De EMA (European Medicines Agency) heeft om die reden patiënten met een G970R gating mutatie uitgesloten van de indicatie. Bij deze patiënten kon de werkzaamheid van ivacaftor niet worden aangetoond. De EMA drong aan op de formulering van een protocol met respons-gestuurde criteria voor de identificatie van CF-patiënten die voordeel hebben van behandeling met ivacaftor. Het bleek (nog) niet mogelijk om dergelijke criteria te identificeren.

Op basis van de extensie studie PERSIST luidt de conclusie dat de gunstige effecten van ivacaftor en de klinische persistentie van deze effecten tot een behandelduur van 144 weken behouden blijven.^{25,11} Vervolgonderzoek is nodig voordat definitieve conclusies over langduriger effecten kunnen worden getrokken. De EMA heeft de aanvrager verzocht een langdurig 5-jarig observatieonderzoek met ivacaftor uit te voeren bij CF-patiënten (inclusief microbiologische klinisch relevante uitkomstmaten, bijv. exacerbaties).¹¹

Conclusie

In een studie van 24 weken bewerkstelligde ivacaftor bij patiënten ≥ 12 jaar met bevestigde CF en ten minste één allel met een G551D CFTR-gating mutatie een significante verbetering op het primaire eindpunt longfunctie (FEV₁), de kwaliteit van leven en het aantal en de duur van pulmonaire exacerbaties in vergelijking met placebo. In een studie van 24 weken bij patiënten van 6 – 12 jaar met bevestigde CF en ten minste één allel met een G551D CFTR-gating mutatie trad er een significante verbetering op in de longfunctie (FEV₁) bij de met ivacaftor behandelde patiënten ten opzichte van de placebo-arm. Er was geen statistisch significant verschil in de kwaliteit van leven tussen beide groepen. De grootte van het effect op de verbetering van de longfunctie bedroeg in beide studies ~10% ten opzichte van de uitgangswaarde en is klinisch relevant.

In een extensie van beide studies bleef het absolute verschil in FEV₁ tussen de behandelarmen redelijk stabiel gedurende behandelweek 24-96 met variatie tussen 10-13%. Op grond van tussentijdse gegevens uit deze extensiestudie lijkt het aantal pulmonaire exacerbaties echter weer toe te nemen na week 48. Het effect van ivacaftor op andere secundaire eindpunten als gewicht en zweetchloride-concentratie bleef behouden. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

In één kleine (met slechts enkele patiënten per mutatietype) studie van 8 weken bij patiënten ≥ 6 jaar met CF, bij wie ten minste één allel de CFTR-gating mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R betrof, bewerkstelligde ivacaftor een statistisch significant beter resultaat dan placebo op de longfunctie (FEV₁) en de kwaliteit van leven.

Patiënten met een G970R mutatie ondervonden in deze studie na 8 weken behandeling met ivacaftor geen klinisch relevante verbetering ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaat FEV₁.

4.3 Ongunstige effecten

4.3.1 Evidentie

In totaal zijn bijna 700 personen (gezonde personen en CF-patiënten) behandeld met ten minste één dosis ivacaftor in 23 studies. Het veiligheidsprofiel van ivacaftor, zoals vastgesteld door de EMA is gebaseerd op de gegevens van 293 patiënten die langer dan 48 weken met ivacaftor werden behandeld in fase 2b/3 studies.¹¹ De meerderheid van deze patiënten was > 18 jaar (64,2%); er waren 23 patiënten in de leeftijd van 6 -12 jaar (studie VX08-770-103). De veiligheidsgegevens van de jongere patiënten weken niet af van die van de oudere patiënten (≥12 jaar). In totaal waren er 109 patiënten met een G551D-mutatie op het CFTR-gen die met ivacaftor werden behandeld. In al deze studies werd dezelfde ivacaftor dosering toegepast (tweemaal daags 150 mg). De blootstelling aan ivacaftor bij CF patiënten in de registratiestudies was voldoende lang om een adequate evaluatie van het veiligheidsprofiel uit te voeren. In studies 102 en 103 was de behandelduur met studiemedicatie 48 weken. In de ivacaftor armen van deze beide studies volbrachten respectievelijk 93% en 100% van de patiënten de volledige behandelduur. In de extensiestudie 105 (PERSIST) is de toepassing van ivacaftor gedurende maximaal 144 weken onderzocht.²⁵

De incidentie van aan het onderzochte geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen was gelijk in de ivacaftor- en placebogroepen van de gepoolde fase 3 studies, namelijk 33,5% resp. 34,1%. Dit gold ook voor de ernstige bijwerkingen (4,1% resp. 3,8%). De incidentie van 'bovenste luchtweginfecties' en 'aanwezigheid van bacteriën in het sputum' was hoger in de met ivacaftor behandelde patiënten dan in de placebo-groep. Ook huiduitslag, hoofdpijn, duizeligheid, oor- en evenwichtsproblemen en klachten aan borst en tepels kwamen vaker voor in de ivacaftor-groep. Aan deze bijwerkingen moet speciale aandacht worden besteed bij Post Marketing Surveillance activiteiten.^{11,26} Zie **bijlage 6**.

De behandeling met ivacaftor wordt in het algemeen goed verdragen. Veruit de meeste bijwerkingen waren mild tot matig in ernst en er werden in de ivacaftor studies geen sterfgevallen gemeld. Discontinuatie vanwege bijwerkingen werd vaker in de placebogroep gemeld dan in de ivacaftor groep.¹¹

In het type II variation assessment report over de indicatie-uitbreiding van ivacaftor zijn de gegevens over ongunstige effecten bij CF patiënten met een non-G551D gating-mutatie beoordeeld.¹⁸ De CHMP concludeert dat het veiligheidsprofiel van ivacaftor bij CF patiënten met een non-G551D mutatie (zoals tot uiting kwam in studie VX12-770-111) consistent is met eerdere bevindingen in de studies 102 en 103 bij patiënten met een G551D-mutatie. Net als in studies 102 en 103 waren de meeste bijwerkingen in studie 111 mild tot matig van ernst.¹⁸ De kans dat nieuwe veiligheidsrisico's konden worden aangetoond, gerelateerd aan het gebruik van ivacaftor, was echter klein; studie 111 had slechts een duur van 8 weken en betrof een relatief kleine patiëntenpopulatie.

4.3.2 *Discussie*

Op dit moment zijn de ongunstige effecten van een langdurige behandeling met ivacaftor nog onbekend. De EMA heeft de fabrikant verzocht om eind 2015 de lange termijn gegevens (behandeling tot 144 weken) van de open-label extensiestudie (VX08-770-105) in te dienen. Het beperkte aantal behandelde patiënten beperkt ook de kennis over de veiligheid van ivacaftor. Op basis van de nu beschikbare gegevens lijken de meeste patiënten de behandeling met ivacaftor goed te tolereren.¹¹ Over de veiligheid van ivacaftor bij patiënten ouder dan 65 jaar of jonger dan 6 jaar zijn geen data beschikbaar.

Vanwege het gebrek aan effectieve behandelingen van CF en de medische noodzaak om alle patiënten met deze ernstige ziekte te behandelen -ook patiënten met andere dan de in de geregistreerde indicatie opgenomen gating-mutaties, alsmede kinderen < 6 jaar- is er een groot risico te verwachten van off-label gebruik van ivacaftor. Het veiligheidsprofiel van geneesmiddelen verschilt vaak niet veel voor volwassenen en kinderen. Omdat er echter ook weinig gegevens zijn over het gebruik bij kinderen van 6 – 12 jaar heeft EMA dit risico expliciet beschreven in het RMP en additionele, specifieke farmacovigilantie-activiteiten vereist om dit risico te kunnen hanteren.

4.3.3 *Conclusie*

De meest voorkomende ongunstige effecten van ivacaftor zijn buikpijn, diarree, duizeligheid, huiduitslag, infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en bacteriën in het sputum. Over het algemeen waren de ongunstige effecten mild tot matig. De ongunstige effecten van ivacaftor op lange termijn zijn echter nog onbekend. EMA heeft aanvullende veiligheidsrapportages gevraagd. Gezien het risico op off-label gebruik van ivacaftor, in het bijzonder bij kinderen < 6 jaar, heeft de EMA specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van ivacaftor door jonge patiënten met CF.

4.4 **Ervaring**

Wereldwijd zijn er in ongeveer 1800 patiënten behandeld met tenminste één dosering ivacaftor, waarvan 286 kinderen in de leeftijd 6-11 jaar. Dit komt overeen met ongeveer 1.340 persoonsjaren.¹⁸

Tabel 1. Ervaring met ivacaftor*

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

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

4.4.1

Conclusie

De ervaring met ivacaftor is beperkt.

4.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties	- Geen.
Specifieke groepen	<ul style="list-style-type: none"> - Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie. - Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt dosisverlaging van ivacaftor aangeraden tot 1x daags 150 mg. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen de verwachte voordelen van ivacaftor groter te zijn dan de verwachte risico's. Er is geen ervaring met het gebruik van ivacaftor bij deze groep patiënten. Indien men besluit de behandeling te starten dient de aanvangsdosis 150 mg om de andere dag te zijn. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en tolerantie. - De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor bij patiënten ≥65 jaar en kinderen < 6 jaar zijn niet onderzocht.
Interacties	- Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Het is een zwakke remmer van CYP3A en P-gp en een potentiële remmer van CYP2C9. Verlaging van de ivacaftor-dosis tot 2x per week 150 mg wordt geadviseerd bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers. Verlaging van de dosis tot 1x daags 150 mg wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers. Gelijktijdig gebruik van zwakke tot matige inductoren van CYP3A (bijv. dexamethason, prednison in hoge dosis) kan de blootstelling aan en daardoor de werkzaamheid van ivacaftor verminderen.

	<ul style="list-style-type: none">- Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid wordt afgeraden.- Toediening van ivacaftor kan systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraten van CYP3A en/of P-gp zijn verhogen. Het therapeutische effect op en nadelige reacties van dergelijke geneesmiddelen kunnen worden verhoogd of verlengd. Dit geldt voor bepaalde benzodiazepinen en voor digoxine, ciclosporine of tacrolimus.- Ivacaftor kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt controle van de INR tijdens gelijktijdige toediening met warfarine aanbevolen.
Waarschuwingen en voorzorgen	<ul style="list-style-type: none">- Gebruik van ivacaftor bij getransplanteerde patiënten wordt niet aangeraden; er is geen ervaring met toepassing bij deze patiënten.- Matige verhoging van transaminase (ALAT of ASAT) komt vaak voor bij CF-patiënten. Daarom worden leverfunctietests aanbevolen voorafgaand aan de start van een behandeling, elke 3 mnd gedurende het eerste behandeljaar; daarna jaarlijks. Patiënten bij wie de transaminase-spiegels tijdens de behandeling onverklaarbaar stijgen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd totdat afwijkingen zijn verdwenen.- Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van ivacaftor bij patiënten met een G551D-CFTR-mutatie die een FEV1 < 40% hebben. Patiënten met een non-G551D-‘gating’-mutaties en een FEV1 < 40% zijn niet onderzocht.- Bij patiënten met de G970R-mutatie van het CFTR-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld.
Overig	<ul style="list-style-type: none">- Tijdens de zwangerschap moet ivacaftor alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico’s voor de foetus. Deze overweging dient ook te worden gemaakt bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.5.1

Conclusie

Behandeling met ivacaftor is beperkt tot patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose en één van de volgende ‘gating-’ (klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Ivacaftor is daarom niet breed toepasbaar bij cystische fibrose. Bij gelijktijdig gebruik van ivacaftor met andere geneesmiddelen dient men rekening te houden met veel mogelijke interacties. Toepassing van ivacaftor bij getransplanteerde patiënten wordt niet aangeraden.

4.6 Gebruiksgemak

4.6.1 Conclusie

De aanbevolen dosering van ivacaftor is tweemaal daags 150 mg. De ivacaftor-tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt en dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel.

4.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Ivacaftor heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 - 12 jaar en bij patiënten ouder dan 12 jaar met een G551D gating-mutatie in het CFTR-gen.

Voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder met de 'gating-' mutaties G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N en S549R in het CFTR-gen is het aannemelijk dat ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het bewijs voor deze uitspraak is gebaseerd op één kortdurende gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met enkele patiënten per mutatietype. De gunstige effecten van ivacaftor op lange termijn moeten verder onderzocht worden.

Bij patiënten met de G970R-mutatie van het CFTR-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld.

Afkortingen

CFTR	Cystische fibrose transmembraan-conductase regulator
CF	Cystische fibrose
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 seconde
ECSF	European Cystic Fibrosis Society
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NCFS	Nederlandse Cystic Fibrose Stichting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Duitsland.
HAS	Haute Autorité de Santé, Frankrijk.
NHS	National Health Service, UK.
SMC	Scottish Medicines Consortium, Scotland, UK.
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA. London.
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.
EMA	European Medicines Agency, London.

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1.1 *Oud advies*

5.1.2 *Nieuw advies*

In studies tot 144 weken is aangetoond dat ivacaftor verbetering geeft van ~10% op de longfunctie (FEV₁) bij patiënten met cystische fibrose van 6 jaar en ouder jaar met bevestigde CF en een in de geregistreerde indicatie vermelde mutatie in het CFTR-gen. Het effect van ivacaftor op het aantal en de duur van pulmonaire exacerbaties is niet eenduidig.

6 Literatuur

1. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie. Rapportage over het jaar 2012. Baarn, NCSF; oktober 2013.
2. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg; 2007.
3. Van de Belt ECM, Kraan J, Bouman K, et al. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:B155.
4. Public summary of opinion on orphan designation for N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. EMA/COMP/272429/2008 Rev.1, 8-11-2011.
5. Persoonlijke communicatie Dr. V.A.M. Gulmans, Coördinator onderzoek, Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. 2013-2014.
6. Heijerman, HGM. Longziekten (Hoofdstuk 6 Cystic Fibrosis). Feiten & Cijfers 2013.
7. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibrosis 2010;9:250-256.
8. Bergh van den, FA, Martens, A. Diagnostiek van cystische fibrose; liever eenvoudige genotypering om de ziekte uit te sluiten dan starten met de zweetest. Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147(21):1001-1005.
9. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest 2006;130:1441-7.
10. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, et al. Gastrointestinal Outcomes and Confounders in Cystic Fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:273-285.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Kalydeco® (ivacaftor). Procedure No.: EMEA/H/C/002494//0000. EMA 06-08-2012.
12. Europese Commissie. UITVOERINGSBESLUIT VAN DE COMMISSIE van 23.7.2012 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van het weesgeneesmiddel voor menselijk gebruik "Kalydeco - ivacaftor" uit hoofde van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad. Brussel, 23-07-2012.
13. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. Londen: European Medicines Agency; 2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf Geraadpleegd: 09-10-2012.
14. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365:1663-72.
15. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med. 2010;363:1991-2003.
16. De Boeck K, Bulteel V, Tiddens H, et al. on behalf of all ECFS-CTN network partners. Guideline on the design and conduct of cystic fibrosis clinical trials: The European Cystic Fibrosis Society-Clinical Trials Network (ECFS-CTN). Journal of Cystic Fibrosis Volume 10 Suppl 2 (2011) S67-S74.
17. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001;153:345-52.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Type II variation assessment report Kalydeco® (ivacaftor). Procedure No.: EMEA/H/C/002494/II/0009. EMA 26-06-2014.
19. Rowe SM, Liu B, Hill A, et al. Optimizing nasal potential difference analysis for CFTR modulator development: assessment of ivacaftor in CF subjects with the G551D-CFTR mutation. PLoS One. 2013;8:e66955.

20. Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros* 2014;13:139-47.
21. Davies J, Sheridan H, Bell N, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1:630-8.
22. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1219-25.
23. De Boeck K, Munck A, Walker S et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014 Sep 26. pii: S1569-1993(14)00216-1. doi:10.1016/j.jcf.2014.09.005.[Epub ahead of print].
24. Synopsis Clinical Study Report Protocol VX12-770-111. A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. Data-on-file. Vertex, 01-05-2014.
25. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P et al (on behalf of the PERSIST Study Group). Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014 Oct 9. pii: S2213-2600(14)70218-8. doi:10.1016/S2213-2600(14)70218-8. [Epub ahead of print].
26. Samenvatting van de productkenmerken van Kalydeco® (ivacaftor). EMA, 22-09-2014.
27. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:155-7.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, ID, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Follow-up duur	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
-Ramsey, 2011 ¹⁴ -EPAR, 2011 ¹¹	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase 3; VX08-770-102 (STRIVE) (A2) [PP analyse]	161	- CF; - ≥ 12 jaar; - ≥ 1 allel met G551D-CFTR gating mutatie ; - FEV ₁ = 40-90%	ivacaftor PCB	48 wk	Prim. eindpunt: Δ FEV ₁ 24 wkn	- mogelijk; gebruik symptomatische behandeling was hoger in de placebo-arm dan in de ivacaftor-arm
-Davies, 2013 ²² -EPAR, 2011 ¹¹	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase 3; VX08-770-103 (ENVISION) (A2) [PP analyse]	52	- CF; - 6 tot 12 jaar; - ≥ 1 allel met G551D-CFTR gating mutatie ; - FEV ₁ = 40-105%; - ≥ 15 kg	ivacaftor PCB	48 wk	Prim. eindpunt: Δ FEV ₁ 24 wkn	- mogelijk; gebruik dornase alfa en seretide was hoger in de placebo-arm dan in de ivacaftor-arm
-EPAR, 2011 ¹¹ -McKone, 2013 ²⁵	open label, extensie studie*; fase 3; VX08-770-105 (PERSIST) (C) [PP analyse]	192	- CF; - ≥ 6 jaar; - ≥ 1 allel met G551D-CFTR gating mutatie ; - FEV ₁ = 40-105%	ivacaftor	max. 96 wk	Prim. eindpunt: lange termijn effecten veiligheid sec. eindpunt: Δ FEV ₁	- geen blinding; - geen placebo-arm

-CHMP Var. Ass. Report, 2014 ¹⁸ -Boeck, 2013 ²³ -Studyreport, 2014 ²⁴	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; cross-over design, fase 3; <i>VX12-770-111 (KONNECTION) (A2)</i> <i>[mITT-analyse]</i>	39	<ul style="list-style-type: none"> - CF; - > 6 jaar; gemidd. 23 jr - ≥ 1 allel met non-G551D CFTR gating mutatie** - FEV₁ ≥ 40% van voorspelde normaalwaarde (gemidd. 78,4%) 	ivacaftor PCB	Deel I cross-over (2x8 wkn): volgorde 1: ivacaftor---> PCB (n=20) volgorde 2: PCB--->ivacaftor (n=19) Deel II: open label extensie (+16 wkn)	Deel I prim. eindpunt: Δ FEV ₁ 8 wkn Deel II eindpunt: lange termijn effecten	
<p>CF : cystische fibrose FEV₁ : expiratoir secondevolume PCB : placebo PP : Per Protocol mITT : modified Intention To Treat * : Patiënten geïncludeerd van de <i>VX08-770-102</i> en <i>VX08-770-103</i> studies ** : Één van de vgl. CFTR gating mutaties: G178R, G551S, G907R, G1244E, G1349D, S549N, S549R, S1251N, S1255P. Een G551D mutatie was een exclusiecriteriaum.</p>							

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Accurso FJ et al. 2010 ¹⁵	fase 2 dose-finding studie (VX06-770-101)
Rowe et al. 2013 ¹⁹	fase 2 dose-finding studie (VX06-770-101)
Accurso et al. 2014 ²⁰	fase 2 dose-finding studie (VX06-770-101)
Davies et al. 2013 ²¹	fase 2 studie met andere primaire uitkomstmaat (VX10-770-106)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie	Datum	Titel
EMA/CHMP	2009	Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis ¹³
ECSF Consensus Group	2007	Clinical trials in cystic fibrosis ¹⁶
EMA / CBG	2014	Samenvatting van de productkenmerken van ivacaftor (Kalydeco®) ²⁶
EMA / CBG	2012	European Public Assessment Report (EPAR) ivacaftor (Kalydeco®) ¹¹
EMA/CHMP	2014	CHMP Type II Extension of indication variation assessment report ivacaftor ¹⁸
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO	2007	Richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. Utrecht. ²
HAS, France	2012	HAS – Medical, Economic and Public Health Assessment Division. Transparency Committee, Opinion 7 November 2012 Kalydeco® 150 mg film-coated tablets. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12472_KALYDECO_Ins_avis%202_CT12474.pdf
NHS	2013	NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. Reference: NHSCB/A01/P/b. March 2013. http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a01-p-b.pdf
SMC	2012	NHS Scotland. SMC No. 827/12: Ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) Vertex Pharmaceuticals UK Ltd. 07 December 2012. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_FINAL_December_2012_amended_11_01_13_for_website.pdf

ECSF: European Cystic Fibrosis Society
 CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA)
 EMA: European Medicines Agency

Bijlage 4: Gunstige effecten van ivacaftor voor behandeling CF bij patiënten ≥ 6 jaar en klasse III mutatie in het CFTR-gen na 24/48 wkn^{14,22,23,24}

	studie VX08-770-102 [Ramsey, 2011] ¹⁴			studie VX08-770-103 [Davies, 2013] ²²			studie VX12-770-111 [De Boeck, 2013] ^{23,24}		
	best onder- steunende zorg + ivacaftor (n=83)	best onder- steunende zorg + PCB (n=78)	verschil of HR (95% BI)	best onder- steunende zorg + ivacaftor (n=26)	best onder- steunende zorg + PCB (n=26)	verschil of HR (95% BI)	best onder- steunende zorg + ivacaftor (n=37)	best onder- steunende zorg + PCB (n=38)	verschil of HR (95%BI)
primair eindpunt									
voorspelde FEV ₁ (gemiddelde ± SD): - baseline - Δ 8 wkn							76,4%±21 +7,5%	79,3%±22 -3,2%	10,7% [7,3;14,1%]
voorspelde FEV ₁ (gemiddelde ± SD): - baseline - Δ 24 wkn	63,7%±17 +10,4%	63,5%±16 -0,2%	10,6% [8,6; 12,6%]	83,7%±20 +12,6%	84,7%±16 -0,1%	12,5% [6,6;18,3%]			
secundaire eindpunten									
Δ BMI tov. baseline (kg/m ²) na 8 wkn							0,68	0,02	0,66 [0,34;0,99]
CFQ-R; Δ symptom-score tov. baseline na 8 wkn							8,9	-0,7	9,6 [4,5;14,7]
Δ voorspelde FEV ₁ tov. baseline na 48 wkn	10,1%	-0,4%	10,5% [8,5; 12,5%]	10,7%	0,7%	10,0% [4,5; 15,5%]			
CFQ-R; Δ symptom-score tov. baseline na 48 wkn	+5,9	-2,7	8,6 [5,3; 11,9]	geen data	geen data	5,1 [-1,6; 11,8]			
Patiënten zonder pulmonaire exacerbaties na 48 wkn	67%	41%	0,46 (HR) [0,28; 0,73]	geen data	geen data	geen data			
FEV ₁	: expiratoir secondevolume		PCB	: placebo					
CFQ-R	: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised		HR	: Hazard Ratio					
BMI	: Body Mass Index		BI	: Betrouwbaarheidsinterval					

Bijlage 5: Gunstige effecten van ivacaftor voor behandeling CF bij patiënten ≥ 6 jaar en klasse III mutatie in het CFTR-gen na 72/96 wkn^{11,25}

	<i>studie VX08-770-105 (follow-up VX08-770-102)</i> <i>PERSIST [McKone, 2014]²⁵</i>		<i>studie VX08-770-105 (follow up VX08-770-103)</i> <i>PERSIST [McKone, 2014]²⁵</i>	
	<i>best ondersteunende zorg</i> <i>+ivacaftor-\rightarrowivacaftor*</i>	<i>best ondersteunende zorg</i> <i>+PCB\rightarrowivacaftor**</i>	<i>best ondersteunende zorg</i> <i>+ivacaftor-\rightarrowivacaftor†</i>	<i>best ondersteunende zorg</i> <i>+PCB\rightarrowivacaftor††</i>
	(n=77)	(n=67)	(n=26)	(n=22)
secundaire eindpunten				
Absoluut % van voorspelde FEV ₁ (gemiddelde \pm SD) 48 wkn (t=0)¥	71,9 \pm 18,5%	62,2 \pm 18,8%	94,9 \pm 14,5%	83,6 \pm 17,4%
Δ voorspelde FEV ₁ (gemiddelde \pm SD) na 24 wkn (t=72 wkn)¥	10,3 \pm 9,31%	10,0 \pm 9,52%	10,1 \pm 14,18%	7,5 \pm 10,90%
Δ voorspelde FEV ₁ (gemiddelde \pm SD) na 48 wkn (t=96 wkn)¥	9,5 \pm 10,13%	8,0 \pm 8,14%	geen data	geen data
CFQ-R; Δ symptom-score na 24 wkn (t=72 wkn)¥	+7,2	+8,0	+9,0	+9,8
CFQ-R; Δ symptom-score na 48 wkn (t=96 wkn)¥	+4,8	+4,5	geen data	geen data
Δ BMI (kg/m ²) tov. baseline na 24 wkn (t=72 wkn)¥ (gemiddelde \pm SD)	3,6 \pm 5,82	2,9 \pm 3,56	8,5 \pm 3,79	6,5 \pm 3,47
Δ BMI (kg/m ²) tov. baseline na 48 wkn (t=96 wkn)¥ (gemiddelde \pm SD)	3,9 \pm 6,32	3,5 \pm 4,42	geen data	geen data

* : de ivacaftor-arm uit studie VX08-770-102 doorbehandeld (48 wkn) met ivacaftor PCB : placebo
** : de placebo-arm uit studie VX08-770-102 48 wkn doorbehandeld (48 wkn) met ivacaftor FEV1 : expiratoir secondevolume
† : de ivacaftor-arm uit studie VX08-770-103 48 wkn doorbehandeld (48 wkn) met ivacaftor CFQ-R : Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
†† : de placebo-arm uit studie VX08-770-103 doorbehandeld (48 wkn) met ivacaftor BMI : Body Mass Index
¥ : de resultaten zijn weergegeven voor de gecumuleerde behandelduur van de studie (incl. voorgaande placebogecontroleerde RCT)

Bijlage 6: Ongunstige effecten van ivacaftor en placebo+best ondersteunende zorg voor behandeling CF bij patiënten ≥ 6 jaar en klasse III mutatie in het CFTR-gen^{11,18,23,25,26}

	ivacaftor (n=293)	placebo + best ondersteunende zorg (n=132)
≥1 geneesmiddel-gerelateerde bijwerking gemeld: n (%)	98 (33,4)	45 (34,1)
meest frequent		
Reacties bovenste luchtwegen*	63,3%	50,0%
Hoofdpijn	23,9%	16,3%
Buikpijn	15,6%	12,5%
Diarree	12,8%	9,6%
Huiduitslag	12,8%	6,7%
Duizeligheid	9,2%	1,0%
Bacteriën in slijm	7,3%	3,8%
≥1 geneesmiddel-gerelateerde ernstige bijwerking gemeld: n (%)	9 (4,1)	5 (3,8)
Respiratoire/borstkas-/mediastinumaandoening	3,2%	5,3%
Buikpijn	0,9%	0%
Pneumonie	0,5%	0%
Leverenzymafwijking	0,9%	0%
Hypoglykemie	0,9%	0%
Discontinuatie vanwege geneesmiddel- gerelateerde bijwerkingen: n (%)	5% (1,7)	5% (3,8)

* : Waaronder infectie van de bovenste luchtwegen, neusverstopping, faryngeaal erytheem, orofaryngeale pijn, rinitis, sinuscongestie en nasofaryngitis.

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor
ivacaftor (Kalydeco[®]) bij de behandeling van
cystische fibrose

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

Datum 15 december 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014109478
Contactpersoon	mw. N. Dragt +31 (0)20 797 85 69
Afdeling	Zorg
Fabrikant	Vertex, vertegenwoordigd door Eastbridge Pharma

Inhoud

Colofon - 1

Samenvatting - 5

1	Inleiding - 9
1.1	Geregistreerde indicatie - 9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte - 9
1.3	Epidemiologie - 10
1.4	Ziektebelasting - 10
1.5	Onderzoeksvraag - 11
2	Methoden - 13
2.1	Literatuurstudie - 13
2.2	Keuze vergelijkende behandeling - 15
2.3	Analyse techniek - 15
2.4	Inputgegevens - 19
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses - 27
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie - 31
3.1	Incrementele en totale kosten, effecten en kosteneffectiviteitsratio's - 31
3.2	Gevoeligheidsanalyses - 32
4	Discussie en conclusie - 37
5	Literatuur - 39

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van ivacaftor Kalydeco®, in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing van de kosteneffectiviteit. Hierbij adviseert de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) het Zorginstituut Nederland bij het vaststellen van een farmaco-economisch (FE) rapport.

Ivacaftor (Kalydeco®) is geïndiceerd voor het behandelen van cystische fibrose veroorzaakt door enkele specifieke mutaties (type III, ofwel 'gating'- mutaties) . Vergoeding is aangevraagd voor de gehele geregistreerde indicatie. De beroepsgroep heeft daarnaast nog een verzoek ingediend voor het verbreden van de vergoeding naar enkele niet-geregistreerde indicaties. De WAR heeft een therapeutische meerwaarde geadviseerd voor de behandeling van ivacaftor bij cystische fibrose conform de geregistreerde indicatie.

De WAR heeft de volgende bevindingen van de economische evaluatie gedaan

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteits- en kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model, dat ziekteprogressie en overleving schat op individueel patiënt niveau. De studieresultaten gemeten over een periode van 144 weken zijn geëxtrapoleerd tot tijd van overlijden, of als de patiënt de leeftijd van 80 jaar heeft bereikt. De analyse is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorg perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg vergeleken met best ondersteunende zorg alleen.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). In het elektronische model wordt een gemiddelde gezondheid van 18,97 levensjaren en 17,99 QALY (verdisconteerd) per patiënt berekend door inzet van ivacaftor. De gezondheidswinst is 11,9 levensjaren en 11,6 QALY per patiënt ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Kosten

In het model zijn in de base case alleen directe medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt (verdisconteerd) bedragen € 3,3 miljoen over een levenslange tijdsperiode. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen verdisconteerd € 3,1 miljoen ten opzichte van de kosten bij best ondersteunende zorg alleen.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van € 173.392 per gewonnen levensjaar en van € 172.278 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg. In dit scenario wordt uitgegaan van een prijsreductie in medicatiekosten van 90%, doordat na 12 jaar een generiek middel op de markt

wordt gebracht. Het is echter nog onzeker of er een generiek middel op de markt zal verschijnen en tegen welke prijs. Bovendien worden in dit scenario Britse zorgkosten gebruikt. Het Zorginstituut acht een ICER van €266.074 meer realistisch, wanneer o.a. Nederlandse zorgkosten worden gebruikt en een vaste prijs van ivacaftor wordt gehanteerd.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model wat betreft effecten vooral gevoelig is voor aannames die de maken hebben met de schatting van overleving en de schatting van ziekteprogressie aan de hand van voorspelde FEV₁ score. De kosten worden nagenoeg alleen opgemaakt uit geneesmiddelkosten van ivacaftor.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van € 80.000/QALY 0% is. De fabrikant geeft aan dat indien een referentiewaarde van € 350.000/QALY wordt aangehouden, deze kans 100% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed was €174.945/QALY. Deze was o.a. gebaseerd op de aanname dat een generiek middel met prijsreductie op de markt zal komen.

Discussie

In het model worden de kosten nagenoeg volledig bepaald door de geneesmiddelkosten van ivacaftor. De effecten worden gedreven door de schatting van het verloop van de longfunctie (FEV₁) en het effect van ivacaftor hierop.

De WAR heeft de volgende opmerkingen bij de analyse:

- *De analyse techniek*
 - Het model is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorgperspectief. In Nederland hoort een farmaco-economische evaluatie uit te zijn gevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Productiviteitsverliezen horen te worden berekend met de frictiekosten methode. In de hier gehanteerde methode worden alleen grote besparingen als gevolg van inkomsten door deelname aan het arbeidsproces gegenereerd. De gehanteerde rekenmethode is niet conform te richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Bovendien zijn veel kostencategorieën niet betrokken in de analyse of onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. Wel is inzichtelijk gemaakt dat met een verdisconteerde reductie in kosten als gevolg van productiviteitswinsten van rond de €300.000 nog steeds een ICER van bijna €240.000/QALY resulteert.
- *De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses*
 - Ondanks dat het model veel opties biedt om de base case aan te passen aan de Nederlandse situatie zijn de gevoeligheidsanalyses voor een groot deel uitgevoerd op een base case met aannames waarmee het Zorginstituut niet akkoord is gegaan.

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met ivacaftor een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van cystische fibrose indien een referentiewaarde van €350.000/QALY wordt aangehouden. Indien een referentiewaarde van €80.000/QALY wordt aangehouden is de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, 0%

De WAR is van mening dat de kosteneffectiviteitsrapportage van ivacaftor bij de behandeling van cystische fibrose van voldoende methodologische kwaliteit is. De

invulling van het maatschappelijk perspectief is echter onvoldoende. De maatschappelijke kosten en baten zijn daarmee onvoldoende inzichtelijk gemaakt. Een geschatte ICER vanuit gezondheidszorgperspectief van €266.074/QALY lijkt aannemelijk.

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van ivacaftor (Kalydeco®) voor de behandeling van cystische fibrose veroorzaakt door een specifiek aantal mutaties.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met een vorm van cystische fibrose die correspondeert met de geregistreerde indicatie(s) van ivacaftor. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

“Ivacaftor (Kalydeco®) is geïndiceerd voor behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die één van de volgende ‘gating-’ (klasse-III-) mutaties in het CFTR-gen hebben: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R”¹

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Cystische fibrose (CF) of taaislijmziekte wordt gekenmerkt door secretie van taai slijm in diverse organen. Het taai slijm veroorzaakt slijmophopingen in de luchtwegen en verhindert de doorstroom van verteringssappen in het maag-darmstelsel met als gevolg respectievelijk chronische luchtweginfecties en een slechte voedingstoestand door malabsorptie van vetten en eiwitten. Patiënten met CF hebben een beperkte levensverwachting.

Tijdens de kinderleeftijd staan vooral recidiverende luchtweginfecties op de voorgrond en gastro-intestinale symptomen, waaronder vorming van galstenen, slechte opname van voedingsstoffen, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie. Oudere patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus, levercirrose en fertiliteitsstoornissen. Irreversibele schade aan de longen is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten.

Met de huidige behandeling is de mediane levensverwachting van patiënten met CF toegenomen tot ruim boven de 40 jaarⁱⁱ.

CF wordt veroorzaakt door een mutatie in het CFTR-gen. CF is een autosomaal recessief erfelijke aandoening en komt alleen tot uiting bij patiënten die mutaties hebben op beide allelen van het CFTR-gen. Het coderende CFTR eiwit functioneert als chloride transporter over het membraan van epitheelcellen. Dit transport is belangrijk voor de zout- en waterbalans op epitheeloppervlakken als longen en pancreas, en is van belang voor de aanmaak van slijm en spijsverteringssappen. Wanneer de CFTR eiwitten (chloride transporters) niet goed functioneren, of helemaal afwezig zijn, worden slijm en spijsverteringssappen abnormaal dik en taai.

Op dit moment zijn meer dan 1900 mutaties in het CFTR-gen bekend. Minder dan 20 mutaties zijn verantwoordelijk voor 99% van alle gevonden CF-afwijkingen. De mutaties zijn ingedeeld in 6 verschillende klassen op basis van de aard van de fysiologische verstoring. Deze verstoringen kunnen bestaan uit defecten in eiwitsynthese, defecten in intracellulair transport van het eiwit, defecten in functionaliteit van het eiwit, etc.

Ivacaftor kan worden toegepast bij klasse III mutaties, de zogenaamde gating mutaties. Bij deze klasse mutaties is het CFTR-eiwit wel aanwezig in het epitheel, maar functioneert niet of onvoldoende. Ivacaftor werkt als modulator van het CFTR-eiwit. Het CFTR-eiwit wordt geactiveerd, waardoor (gedeeltelijk) functieherstel mogelijk is in geval van een geblokkeerd kanaal. In geval van afwezigheid van het CFTR-eiwit zal ivacaftor niet werken.

De huidige behandeling van CF is symptoomgericht. Volgens de multidisciplinaire richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van CF bestaat de behandeling uit een combinatie van geneesmiddelen gericht op bestrijding van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaring van taaislijm (mucolytica) en verbetering van de voedingstoestand (pancreasenzym suppletie therapie). Bij patiënten met een FEV₁ lager dan 30% kan een longtransplantatie overwogen worden.ⁱⁱⁱ Er bestaat op dit moment geen andere medicamenteuze therapie die gericht is op de onderliggende oorzaak van CF.

1.3 Epidemiologie

De prevalentie van CF (cystische fibrose) is ongeveer 1,2:10.000 Europese inwoners (~2000 Nederlanders)^{iv}. De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting (NCFS) schat op basis van data in hun register dat circa 1490 Nederlanders CF hebben. In 2012 waren gegevens over 1452 patiënten in de NCFS registratie opgenomen.

Bijna 80% van de Nederlandse CF-patiënten heeft de F508del mutatie.^v F508del is een klasse II mutatie. Bij deze mutatie is het CFTR eiwit niet aanwezig in de celmembraan. Ivacaftor alleen bleek bij deze patiënten geen effect te hebben.^{vi}

Uit de gegevens van de NCFS over 2012 blijkt dat er op dat moment in Nederland 33 patiënten waren met een (klasse III) 'CFTR gating mutatie'. Eén patiënt is jonger dan zes jaar, één patiënt heeft de mutatie G551D, 26 patiënten hebben de S1251N mutatie. In een recente brief aan Zorginstituut Nederland maakt de NPCF melding van 36 patiënten met een gating mutatie.

1.4 Ziektebelasting

De WHO heeft geen ziektebelasting gegevens berekend specifiek voor cystische fibrose. Wel zijn er ziektebelastinggegevens bepaald voor de categorieën 'COPD en andere luchtweginfecties'. Voor milde luchtweginfecties wordt een ziektebelasting van 0,015

toegekend, terwijl voor ernstige luchtweginfecties een ziektelast van 0,383 (95% BI 0.259-0.528) wordt gehanteerd^{vii}.

Van enkele klinische parameters is bekend dat zij prognostisch zijn voor ziekteprogressie en overleving: de voorspelde FEV₁ waarde (volume uitademing in 1 seconde); patiënten die >2 pulmonale exacerbaties per jaar doormaken, hebben een 3x grotere kans op overlijden of longtransplantatie, dan patiënten die 1 pulmonale exacerbatie per jaar doormaken; BMI is gecorreleerd met FEV₁ en een onafhankelijke voorspeller van overleving; het hebben van pancreasinsufficiëntie en daardoor een slechtere voedingstoestand.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van ivacaftor in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. of de investering in ivacaftor in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van ivacaftor ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van reviews van buitenlandse beoordelingen

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 18 november 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: cystic fibrosis, cost en cost analysis

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
-Ramsey, 2011 ^{viii}	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; VX08-770-102 (STRIVE) (A2) [PP analyse]	161	- CF; - ≥ 12 jaar; - ≥ 1 allel met G551D-CFTR gating mutatie ; - FEV ₁ = 40-90%	ivacaftor Placebo	48 wk	Prim. eindpunt: Δ FEV ₁ 24 wkn
Davies, 2013 ^{ix}	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; VX08-770-103 (ENVISION) (A2) [PP analyse]	52	- CF; - 6 tot 12 jaar; - ≥ 1 allel met G551D-CFTR gating mutatie ; - FEV ₁ = 40-105%; ≥ 15 kg	ivacaftor PCB	48 wk	Prim. eindpunt: Δ FEV ₁ 24 wkn
McKone, 2013 ^x	open label, extensie studie*; fase III; VX08-770-105 (PERSIST) (C) [PP analyse]	192	- CF; - ≥ 6 jaar; - ≥ 1 allel met G551D-CFTR gating mutatie ; - FEV ₁ = 40-105%	ivacaftor	max. 96 wk	Prim. eindpunt: lange termijn effecten veiligheid sec. eindpunt: Δ FEV ₁
Boeck, 2013 ^{xi}	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; cross-over design, fase III; VX12-770-111 (KONNECTION) (A2) [mITT-analyse]	39	- CF; - > 6 jaar; gemidd. 23 jr - ≥ 1 allel met non-G551D CFTR gating mutatie** - FEV ₁ ≥ 40% van voorspelde normaalwaarde (gemidd. 78,4%)	ivacaftor PCB	Deel I cross-over (2x8 wkn): volgorde 1: ivacaftor--> PCB (n=20) volgorde 2: PCB--->ivacaftor (n=19) Deel II: open label extensie (+16 wkn)	Deel I prim. eindpunt: Δ FEV ₁ 8 wkn Deel II eindpunt: lange termijn effecten

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [referentie]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis ⁱⁱⁱ	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
Buitenlandse beoordelingen	NICE; HTA technology assessment journal ^{xii}

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is ivacaftor toegevoegd aan best ondersteunende zorg vergeleken met best ondersteunende zorg alleen.

Best ondersteunende zorg bestaat in het model uit uit CF-gerelateerde medicatie zoals pancreasenzymen, dornase alfa (DNase; Pulmozyme[®], Roche), inhalatie corticosteroiden, bronchodilatoren, prednison en antibiotica. Tevens zijn hulpmiddelen opgenomen ter ondersteuning van ademhaling en om de luchtwegen vrij te maken.

Discussie:

De fabrikant heeft (de kosten van) best ondersteunende zorg door een Nederlandse longarts laten valideren. Deze heeft aangegeven dat in het Verenigd Koninkrijk beperkter gebruik lijkt te worden gemaakt van (dure) inhalatie antibiotica. Volgens deze arts zal dit verschil in gebruik zich met name vertalen in hogere kosten voor best ondersteunende zorg voor de Nederlandse situatie.

De aanvragers hebben hiertoe een scenario analyse toegevoegd waarbij de kosten van best ondersteunende zorg met 20% zijn verhoogd om beter overeen te komen met de kosten in de Nederlandse situatie (zie sectie 2.4)

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de keuze voor best ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid aan te kunnen tonen van behandeling met ivacaftor toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

Economisch model

De aanvragers hebben een zelfde economisch model ingediend als in het Verenigd Koninkrijk. Dit model is eerder gereviewd in opdracht van het NIHR (National Institute for Health Research) door Whiting et al^{xii}. Het model is voor de Nederlandse situatie op enkele punten aangepast.

Het model biedt veel mogelijkheden tot aanpassingen. Een aantal opties en aannames zijn door de aanvragers (deels op verzoek van Zorginstituut Nederland) in de analyse betrokken, maar alleen getoetst als gevoeligheidsanalyses. Waar mogelijk worden de resultaten van deze opties in dit rapport in de base case gepresenteerd.

Het model betreft een deterministische patient-level simulatie, met twee gezondheidstoestanden: leven en dood.

Het model simuleert ziekteprogressie en overleving van CF over de tijd. De ziekteprogressie wordt bepaald aan de hand van voorspelde FEV₁ (FEV₁ als percentage van het FEV₁ dat zou mogen worden verwacht). De kans op overlijden wordt geschat op basis van een overlevingsfunctie afkomstig van de studie Liou et al^{xiii}.

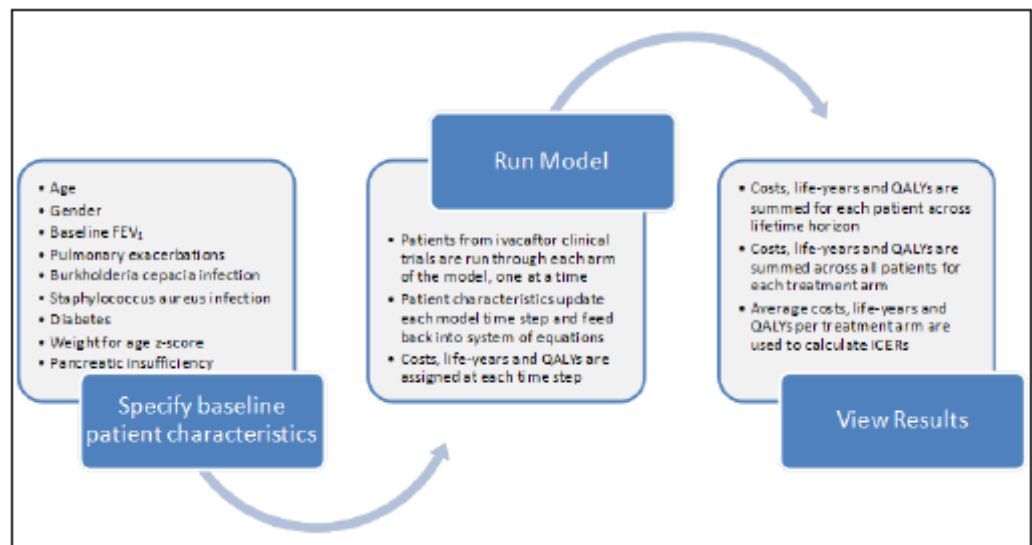
Patiënten lopen één voor één door het model. Met de overlevingsfunctie op basis van 9 deels tijdsafhankelijke patiëntkarakteristieken, kan na iedere cyclus opnieuw het risico op overlijden op patiëntniveau worden bepaald. De ziekteprogressie is leidend voor de kwaliteit van leven en (medische) kosten.

De patiënten lopen twee keer door de cyclus: de eerste keer worden de kosten en effecten berekend indien behandeld wordt met best ondersteunende zorg. De tweede keer als dezelfde patiënten worden behandeld met ivacaftor toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

Een overzicht van de systematiek van het model is weergegeven in figuur 1.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van de patient-level simulatie voor ivacaftor bij cystische fibrose.

Modelaannames

In tabel 3 staan de modelaannames opgesomd, zoals door de aanvragers of zoals blijkt uit het model

Tabel 3: Overzicht van gedane aannames		referentie
1	De populatie in het model is afkomstig van de drie fase III studies. Op basis van patiëntkarakteristieken wordt aangenomen dat deze populatie representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie met CF.	STRIVE ^{viii} , ENVISION ^{ix} , KONNECTION ^{xi} , NCFS rapport ^v
2	Effectiviteit van ivacaftor wordt bepaald door een betere overleving. De overleving wordt geschat door de functie van Liou et al. De Nederlandse CF populatie is vergelijkbaar met de populatie uit Liou et al waar de overlevingsfunctie op is gebaseerd	Liou et al ^{xiii}
3	Uitkomsten uit de STRIVE en ENVISION studies zijn geëxtrapoleerd om overleving te schatten bij patiënten behandeld met ivacaftor	STRIVE, ENVISION
4	Overlevingsgegevens uit de Britse CF Registry Report zijn representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie	CF Trust, UK ^{xiv} Long Alliantie Nederland ⁱⁱ
5	Om gepubliceerde overlevingsdata te extrapoleren naar een levenslange tijdshorizon, geeft een Weibull distributie de beste parametrische fit.	Jackson et al ^{xv}
6	FEV ₁ daalt jaarlijks en is afhankelijk van leeftijd. De FEV ₁ daling in het model is afkomstig van twee grote epidemiologische studies in de VS en Canada. Deze studies zijn representatief voor de Nederlandse situatie.	Konstan et al ^{xvi} , De Boer et al ^{xvii}
7	Ivacaftor heeft effect op 3 van de (prognostische) parameters in de survivalfunctie van Liou: percentage FEV ₁ , exacerbaties en leeftijdsgelateerd lichaamsgewicht).	Aanname
8	De relatie tussen FEV ₁ en pulmonale exacerbaties is leeftijdsafhankelijk en gebaseerd op de studie van Goss et al en identiek in het model toegepast als door Whiting et al. Patiënten <18 jaar hebben minder exacerbaties dan patiënten > 18 jaar. Ivacaftor reduceert het aantal voorspelde exacerbaties met een rate ratio van 0,45.	Goss et al ^{xviii} , Whiting et al ^{xix}
9	De vergelijkende behandeling (best ondersteunende zorg) en de zorgconsumptie ervan zijn afkomstig van Britse data en zijn representatief voor de Nederlandse situatie. Mogelijk hoger gebruik van inhalatie antibiotica in Nederland is onderzocht door zorgconsumptie met 20% te verhogen in een scenario analyse.	Aanname
10	Behandeling met ivacaftor leidt tot 59% minder ziekenhuisopnames (scenario analyse)	Post-hoc analyse STRIVE
11	De huidige overleving van Britse CF patiënten is representatief voor de Nederlandse CF patiënten	Aanname, CF Trust, NCFS rapport, Long Alliantie Nederland ⁱⁱ
12	Effecten van ivacaftor op verandering in z-scores voor leeftijdsgelateerd gewicht zijn eenmalig, en blijven vervolgens levenslang constant.	Aanname

13	Het effect van ivacaftor op de daling in FEV ₁ houdt levenslang aan	PERSIST ^x , aanname
14	Therapietrouw bedraagt 91%	STRIVE
15	Na 12 jaar zal het patent op Kalydeco verlopen. Geneesmiddelenkosten zullen na deze tijd 10% van de AIP bedragen.	Aanname
16	De prijs van ivacaftor bedraagt €18.900 per verpakking voor 28 dagen	Aanname

Cyclusduur

De duur van een cyclus is 3 maanden

Cohortgrootte

De cohortgrootte van het model bedraagt 252 patiënten. Dit zijn alle patiënten uit de studies STRIVE, ENVISION en CONNECTION.

Moment van instroom in model

Patiënten stromen in het model in bij aanvang van de klinische studies.

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

De analyse is uitgevoerd met een levenslange tijdshorizon. Patiënten worden in het model gevolgd tot zij sterven.

Het model stopt als patiënten de leeftijd van 80 jaar hebben bereikt. De aanvragers geven aan dat overlevingswinst na het 80^e levensjaar bij enkele patiënten mogelijk de uitkomst erg positief kan beïnvloeden, gezien het relatief kleine aantal patiënten.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De economische analyse is in de base case uitgevoerd vanuit het gezondheidszorg perspectief. In een scenario analyse is uitgegaan van een maatschappelijk perspectief. In dit maatschappelijk perspectief zijn alleen productiviteitsverliezen meegenomen als gevolg van (vervroegd) overlijden door cystische fibrose. Er is geen aanname gedaan dat patiënten als gevolg van behandeling met ivacaftor meer of langer deel kunnen nemen aan het arbeidsproces. Ook zijn in dit maatschappelijk perspectief geen mantelzorgkosten, reiskosten en andere niet-medische kosten betrokken..

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek:

- De analyse is in de base case opgezet vanuit het gezondheidszorgperspectief. Voor Nederlandse vergoedingsaanvragen hoort een volledig maatschappelijk perspectief als base case aangehouden te worden. In de gekozen invulling van het maatschappelijk perspectief ontbreken nu een aantal kostencategorieën. Er is door de aanvragers voor gekozen geen aannames te doen betreffende de overige kostencategorieën. Onzekerheden over aannames hadden onderzocht kunnen worden in gevoeligheidsanalyses.

- In het model zijn niet de kosten en effecten van (het voorkomen van) het uitvoeren van een longtransplantatie opgenomen. Bij patiënten met een longfunctie van FEV₁ <30% kan deze behandeling overwogen worden. Het is waarschijnlijk dat deze behandelkeuze maar voor een zeer klein aantal patiënten zal gelden. Het is akkoord dat longtransplantaties niet in het economische model zijn verwerkt.

Conclusie:

De WAR kan zich grotendeels vinden in de gekozen analyse techniek. De WAR kan zich niet vinden in de invulling van het maatschappelijk perspectief.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

De patiënten zijn afkomstig van de patiëntpopulaties van de klinische trials STRIVE, ENVISION en KONNECTION. Zoals weergegeven in tabel 1, bestaat het merendeel van deze groep uit patiënten met de gatingmutatie G551D. Alleen patiënten uit de studie KONNECTION hadden een andere niet-G551D gating mutatie

In tabel 4 staan de baseline patiëntgegevens wat betreft de prognostische factoren uit de 3 klinische trials, en de Nederlandse CF populatie zoals vermeld in het NCFS rapport uit 2012. Deze Nederlandse gegevens zijn afkomstig van alle CF patiënten en dus ook van andere dan gating-mutaties.

De aanvragers motiveren dat de belangrijkste prognostische kenmerken van beide populaties sterk overeen komen. Het baseline percentage voorspelde FEV₁ is bij de Nederlandse patiënten iets hoger. De aanvragers verklaren dit door te wijzen op de omstandigheid dat de Nederlandse gegevens zijn gebaseerd op de beste FEV₁ score in het jaar. Het lijkt aannemelijk dat de gemiddelde FEV₁ score iets lager uit zal vallen. De aanvragers motiveren dat de patiëntpopulatie afkomstig uit de klinische trials representatief is voor de Nederlandse situatie.

Tabel 4: Baseline (prognostische) patiëntkenmerken van patiënten afkomstig uit de klinische trials en Nederlandse CF patiënten.

Characteristic	Ivacaftor phase III Clinical Trials Patients with CF with gating mutations	2012 Dutch Cystic Fibrosis Registry - Report ⁽⁸⁾
Mean age (years)	21,4	21,8
Female (%)	50,4	46,6
Baseline FEV ₁ (%)	70,8	73.7 (median)*
Mean weight-for-age z score	-0,25	-
Pancreatic insufficiency (%)*	82,1	85,6**

Effectiviteit

Klinische effecten

De effectiviteit van ivacaftor heeft impact op drie klinische parameters: percentage van het voorspelde FEV₁, z-score voor leeftijdsgerelateerd lichaamsgewicht en het aantal pulmonaire exacerbaties. Een overzicht van de effectiviteits invoerwaardes is weergegeven in tabel 5.

Pulmonaire exacerbaties

Het model biedt twee mogelijkheden om het aantal exacerbaties te bepalen. Door de aanvragers wordt in de base case uitgegaan van schattingen afkomstig van de STRIVE studie, waarbij alleen patiënten > 12 jaar een vast aantal (1,38) exacerbaties per jaar krijgen en ivacaftor dit aantal met 57% reduceert.

In het model is het mogelijk om het aantal exacerbaties te schatten op basis van een functie zoals gebruikt door Whiting et al^{xviii,xii}, waarbij de exacerbaties (leeftijdsafhankelijk) afhankelijk gemaakt zijn van de longfunctie (voorspelde FEV₁). Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten jonger of ouder dan 18 jaar, zie tabel 5. Behandeling met ivacaftor leidt tot een reductie in optreden van exacerbaties. Er is een rate ratio van 0,45 op het berekende aantal exacerbaties toegepast in de arm die wordt behandeld met ivacaftor. Het Zorginstituut heeft deze instelling als base case genomen.

Tabel 5: Relatie tussen optreden van pulmonale exacerbaties en voorspelde FEV₁ waarde

<18 years	$8,5938 * \text{EXP}(-0,035 * \text{FEV}_1 \text{ percent predicted})$
18+ years	$3,7885 * \text{EXP}(-0,026 * \text{FEV}_1 \text{ percent predicted})$

Z-score leeftijdsgerelateerd lichaamsgewicht

In de base case wordt aangenomen dat met best ondersteunende zorg alleen, de z-score levenslang constant blijft. Op basis van resultaten uit de STRIVE en ENVISION is in het model aangenomen dat er leeftijdsgerelateerde verbeteringen optreden in de z-score: patiënten >12 jaar hebben een éénmalige toename van 0,33 bij start van de behandeling. Patiënten in de leeftijd van 6-11 jaar krijgen een éénmalige toename van 0,39. Aangenomen wordt dat deze toename levenslang standhoudt.

FEV₁

Ivacaftor leidt tot een toename ten opzichte van best ondersteunende zorg van 10,6% FEV₁ score bij patiënten >12 jaar en 10,0% bij patiënten 6-11 jaar. Aangezien uit de PERSIST studie bleek, dat dit effect tot 144 weken aanhield, is in de base case aangenomen dat het effect van ivacaftor levenslang aanhoudt.

In geval van behandeling met best ondersteunende zorg alleen wordt door de aanvragers uitgegaan van natuurlijk beloop in afname van FEV₁ score over tijd. In patiënten < 18 jaar is uitgegaan van de studie van Konstan et al., in een grote groep patiënten uit Noord-Amerika 1994-2005. Voor patiënten > 18 jaar is uitgegaan van de studie van De Boer et al. in een Canadese patiëntenpopulatie, waarbij de afname in FEV₁ score werd gerelateerd aan het aantal exacerbaties. De aanvragers hebben in de base case een gewogen gemiddelde genomen van de FEV₁ afname per jaar. Aangenomen wordt, dat deze jaarlijkse afname levenslang aanhoudt. In het model is de afname in FEV₁ score daarmee niet meer gerelateerd aan het aantal exacerbaties per jaar.

Tabel 6: overzicht invoerwaardes en effectiviteit van ivacaftor op voorspelde FEV₁ waarde en leeftijdsgerelateerd lichaamsgewicht .

Covariate	Supportive care	Ivacaftor plus supportive care
Percent predicted FEV ₁	<p><u>Baseline:</u> assigned from Phase III trial baseline patient characteristics</p> <p><u>Annual decline:</u> 6-8 years: -1,12% 9-12 years: -2,39% 13-17 years: -2,34% (Konstan et al, 2007)</p> <p>-2,47% in adults (de Boer et al, 2011).</p>	Initial 10,5% absolute increase applied to starting value in patients 12 years of age and over (STRIVE through week 48) and 10,0% in children 6 to 11 years old (ENVISION through week 48) applied at model start. FEV ₁ % level maintained thereafter in the base case.
Weight-for-age z-score	No change from starting value for individual	Initial 0,33 increase from starting value for those 12+ and 0,39 in 6 to 11-year-olds. No change thereafter.

Mortaliteit

Aangezien er geen overlevingsdata van Nederlandse CF patiënten voorhanden waren, zijn overlevingsdata uit de Britse CF Registry Report gebruikt. Overleving op populatie niveau is geëxtrapoleerd met een parametrische survival analyse. Er is uitgegaan van de Britse cijfers van een mediane overleving bij CF patiënten vanaf de geboorte van 43,5 jaar. Met behulp van een Weibull distributie wordt de overleving op populatieniveau geschat. Op basis van cijfers van de Long Alliantie Nederland en een klinisch expert wordt deze mediane overleving als representatief beschouwd voor de Nederlandse CF patiënten.

Om vervolgens het risico van overlijden op patiënt niveau te kunnen schatten, is een overlevingsfunctie afkomstig uit de studie van Liou et al toegevoegd^{xix}. Zij hebben Cox proportional hazards model ontwikkeld op basis van een registry met 11.630 patiënten met CF uit de Verenigde Staten en Canada uit 1993-1998. De hazard voor overlijden wordt geschat aan de hand van een functie van 9 covariaten. Deze 9 covariaten zijn patiëntkenmerken die voorspellend bleken voor overleving: leeftijd, geslacht, voorspelde FEV₁ waarde, aantal pulmonaire exacerbaties, infectie met *Staphylococcus aureus* (*Sa*), infectie met *Burkholderia cepacia* (*Bc*), diabetes, z-score voor leeftijdsgerelateerd gewicht, status van pancreas insufficiëntie en een interactie van *Bc* infectie met pulmonaire exacerbaties.

In tabel 6 is een overzicht van de covariaten, Nederlandse referentiewaardes en β coëfficiënten weergegeven. De Nederlandse waardes waren alle afkomstig uit de Nederlandse Cystic Fibrosis registratie. Alleen voor de z-scores voor gewicht waren geen Nederlandse data beschikbaar. Voor deze parameter is de waarde van Liou et al gebruikt.

Tabel 7: Patient-level hazard functie.

Covariate	β Coefficient (SE)	Odds Ratio	Reference Values NL ^[8]	Liou, et al. 2001 ^[28]	
				Model	Validation
Age (per year)	0,011 (0,005)	1,011	-	-	-
Gender (male=0, female=1)	0,150 (0,074)	1,16	46,6% female	47,0%	46,0%
FEV ₁ (per %)	-0,042 (0,0025)	0,96	73,7%	67,7%	67,4%
Weight-for-age z-score	-0,280 (0,041)	0,75	-0,850	-0,850	-0,840
Pancreatic sufficiency (0 or 1)	-0,140 (0,230)	0,87	14,4%	5,3%	5,3%
Diabetes mellitus (0 or 1)	0,440 (0,098)	1,55	21,1%	6,1%	6,3%
<i>S. aureus</i> (0 or 1)	-0,250 (0,090)	0,78	41%	30,6%	31,0%
<i>B. cepacia</i> (0 or 1)	1,410 (0,190)	4,12	2,6%	3,2%	4,0%
Number of acute exacerbations (0 to 5)	0,350 (0,024)	1,42	0,377	1,10	1,20
Number of acute exacerbations x <i>B. cepacia</i> infection	-0,280 (0,060)	0,75	-	-	-

Onderstaande functie (figuur 2) geeft vervolgens iedere cyclus de hazard voor overlijden:

Mortality Equation:

$$\begin{aligned} \text{Hazard}(x) = & (3,055828 * 0,000007 * \text{age}^{(3,055828-1)}) * \\ & \text{EXP} [\beta_1 * (\text{FEV}_1 - 73,7) + \beta_2 * (\text{Gender} - 0,466) + \beta_3 * (\text{Weight-for-age} - -0,85) \\ & + \beta_4 * (\text{Pancreatic Sufficiency} - 0,144) + \beta_5 * (\text{Diabetes} - 0,211) \\ & + \beta_6 * (\text{Sa Infection} - 0,41) + \beta_7 * (\text{Bc Infection} - 0,026) \\ & + \beta_8 * (\text{Exacerbations} - 0,377) + \beta_9 * (\text{Bc Infection} - 0,026) * (\text{Exacerbations} - 0,377)] \end{aligned}$$

Where: age = patient age at each time step.

Figuur 2: Hazard functie voor overlijden

Kwaliteit van leven

Utiliteiten

De aanvragers hebben ervoor gekozen om op basis van de EQ-5D VAS scores afkomstig van de STRIVE studie utiliteiten te berekenen. De utiliteiten zijn alleen afhankelijk van de parameter FEV₁ scores. Aangenomen wordt dat deze utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse situatie. Een continu model is gebruikt met de volgende vergelijking:

$$\text{Utiliteit} = 0,6547 + 0,005144 * \text{voorspelde FEV}_1 - 0,0002 * (\text{voorspelde FEV}_1)^2$$

Uit de STRIVE studie waren tevens EQ-5D scores beschikbaar. Echter bleken de EQ-5D scores zeer slecht te correleren met voorspelde FEV₁ waarden. Bovendien bleken de EQ-5D indexwaardes in zowel de controle als de ivacaftor arm zeer hoog (~ 0,93). Het is bekend dat bij (ernstige) chronische aandoeningen er een plafondeffect op kan treden als gevolg van coping strategie van patiënten. De hier gevonden waardes bevinden zich bovendien in de range zoals gevonden bij gezonde mensen. De aanvragers hebben om deze reden gekozen om de EQ-5D VAS scores te gebruiken.

In scenario analyses zijn andere bronnen van utiliteiten getoetst, waaronder de studie van Glee et al, die is gebruikt bij de review in opdracht van NHS.

Er zijn geen disutiliteiten in het model verwerkt voor bijwerkingen. De aanvragers motiveren dat uit de klinische studies bleek dat er geen relevant verschil in bijwerkingen was tussen de placebo arm en ivacaftor.

Discussie effectiviteit

- Het model biedt de mogelijkheid om het aantal pulmonale exacerbaties te berekenen met dezelfde formule als gebruikt door Whiting et al. In deze formule is de aanname verwerkt dat het aantal exacerbaties afhankelijk is van de longfunctie (FEV₁). Het Zorginstituut is van mening dat deze methode als base case moet worden aangehouden. Het lijkt aannemelijker dat patiënten met een slechtere longfunctie meer exacerbaties doormaken. Bovendien is een hoger aantal exacerbaties een prognostische factor voor een slechtere overleving. Resultaten van de andere methode worden gepresenteerd in een scenario analyse.

- De overlevingsfunctie is gebaseerd op de aanname dat de huidige gemiddelde overleving van CF patiënten 43,5 jaar is. Dit getal is de gemiddelde overleving van Britse CF patiënten. In scenario analyses worden resultaten gepresenteerd met survivalfuncties die uitgaan van een gemiddelde overleving van 35 en 55 jaar.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte

kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft in de base case alleen directe medische kosten meegenomen in het model. In een scenario analyse wordt een aanname getoetst indien productiviteitskosten worden meegenomen. De aanvragers motiveren dat er niet voldoende gegevens waren om schattingen te maken voor indirecte niet-medische kosten zoals mantelzorg, reiskosten of productiviteitsverliezen als gevolg van ziekenhuisbezoek. De aanvragers hebben geen aannames over deze kostencategorieën gemaakt en daarmee niet getoetst wat eventuele impact van deze categorieën op de ICER zou zijn.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Zorgconsumptie is afkomstig van een recente Engelse studie van 200 patiënten, waarvan 1/3 met G501D mutatie en 2/3 met F508del mutatie. Het ging om zorgconsumptie op basis van review van patiëntendossiers. De aanvragers hebben voor deze Engelse data gekozen, aangezien deze recenter zijn (2013) dan een Nederlandse studie naar zorgconsumptie (Wildenhagen et al 1991) en beter de huidige behandelstandaard reflecteert.

De mate van zorgconsumptie is afhankelijk van de FEV₁ score: <40%, 40-70% en >70% (tabel 8). De bedragen van verschillende kostencategorieën en geneesmiddelprijzen zijn afkomstig uit de Kostenhandleiding. Kostprijzen zijn aangepast naar €2014.

Tabel 8: Zorgconsumptie per FEV₁ categorie.

Resource	Micro-costing method description	Annual Costs		
		PPFEV1 <40%	PPFEV1 40-70%	PPFEV1 ≥70%
Outpatient Visits				
Annual Review	Cost per visit based on outpatient hospital costs using an average of the general (€64) and academic (€129); cost per visit then multiplied by % of patients with at least one visit and mean number of visits among patients with at least one visit. Visits are divided by two to account for the 2-year study period of the resource use data.	€ 104,70	€ 93,12	€ 96,98
Routine Visit or Follow-Up	Same as for annual review visit.	€ 959,69	€ 785,99	€ 662,47
Emergency (Mean)	Cost of emergency ward visit (€151) multiplied by average number of emergency visits, divided by two to account for the 2-year study period of the resource use data.	€ 344,28	€ 151,00	€ 144,96
Hospitalizations	Average per day hospital cost calculated as a weighted average of general and ICU days. It was assumed that 1/4 of days are ICU days based on the % of	€ 37.798,18	€ 21.507,38	€ 5.107,40

	patients with surgical procedures from the Wyatt poster that uses the same data ^[xx] and 3/4 are general days. A general day cost is assumed an average of a general (€435) and academic (€575) hospital and an ICU day costs €2,183.			
Total Annual Medical Costs		€ 39.206,86	€ 22.537,50	€ 6.011,82
Pharmacy costs				
IV antibiotic treatment	Assume Obracin (€41.16), tobramycine 10mg (€25.58) and tobramycine 40mg (€69.88) prescribed equally and 10-day represents 10-day supply; multiply average IV antibiotic daily cost by % of patients with at least one course and average number of days among patients with at least one course. Divide by two to account for the 2-year study period of the resource use data.	€ 285,71	€ 154,60	€ 75,12
Nebulised Therapy Use	Assume all patients are treated with TOBI INHVLST 60MG/ML AMPUL 5ML (€1,997.30/course) -course is one 28 day pack (pack size 56 and administered BID). TOBI is administered in 28 day on-of cycles so for the year so assume patients prescribed Tobi are on drug for 182.5 days. Multiply annual cost of TOBI by % of patients prescribed nebulised therapy.	€ 12.399,76	€ 11.698,08	€ 10.848,00
Oral Antibiotic Use	Assume patients treated with ciprofloxacin equally the 250mg and 500mg dose, assuming the 50 and 20 pack sizes, respectively, represent a one month supply. Assume patients take drug for the year, so multiply the month cost by % of patients prescribed oral antibiotics.	€ 120,90	€ 113,89	€ 104,53
Mucolytic Medication Use	Patients treated with flumucil - €13.70 per 30-day pack; assume treated patients are treated for the year. Multiply by % of patients prescribed mucolytic medications.	€ 152,22	€ 147,45	€ 101,04
Dornase Alfa/DNase/Pulmozime	Pulmozyme is taken daily - price per day €22.80; annual cost 8323.58. Multiply annual cost by % of patients prescribed.	€ 7.398,83	€ 6.996,80	€ 4.682,01
Hypertonic Saline	Hypertonic saline prescribed as needed. Assume patients taking hypertonic saline have year-long prescription. Monthly cost €53.77. Multiply by 12 to calculate annual cost and then by % of patients prescribed hypertonic saline.	€ 167,31	€ 177,70	€ 120,98
Pancreatic Enzyme Use	Assume pack sizes for pancreatic enzymes represent monthly course;	€ 873,75	€ 881,01	€ 869,48

	assume all 4 pancreatic enzymes available used equally. Average price per pack of pancreatic enzymes €53.77. Multiply by 12 to calculate annual cost and by % of patients prescribed pancreatic enzymes.			
Total Annual Pharmacy Costs		€ 21.398,48	€ 20.169,53	€ 16.801,17
Total Medical inflated to €2014	Using Netherlands CPI 2009 - 2014, costs were inflated 10.9%. ^[xxiii]	€ 43.493,49	€ 25.001,61	€ 6.669,11
Total Pharmacy including 6% VAT		€ 21.756,21	€ 20.445,83	€ 16.887,58
Total annual costs		€ 65.249,70	€ 45.447,44	€ 23.556,69

In tabel 9 staan de totale kosten met en zonder ziekenhuisopname per patiënt en per FEV₁ categorie weergegeven.

Volgens de aanvragers bleek uit een post-hoc analyse dat patiënten die werden behandeld met ivacaftor minder ziekenhuisopnames hadden. Dit is gebaseerd op de aanname dat binnen de verschillende FEV₁ categorieën, het gemiddelde aantal exacerbaties afnam en als gevolg daarvan eveneens het aantal ziekenhuisopnames.^{xxi} Op de kostencategorie ziekenhuiskosten is in het model aangenomen dat de zorgkosten van ziekenhuisopname 59% lager waren. Deze aanname geldt voor alle FEV₁ categorieën.

Aangezien behandeling met ivacaftor al leidt tot een betere longfunctie en daarmee een reductie in exacerbaties (ziekenhuisopnames als gevolg), bestaat er een kans op dubbel telling. Het model biedt de mogelijkheid deze aanname op 0% te zetten. Het Zorginstituut gaat voor een conservatieve schatting in de base case uit van 0% additionele reductie in ziekenhuisopnames. In een scenario analyse worden de resultaten met 59% reductie getoond.

Tabel 9: Gebruikte zorgkosten per FEV₁ categorie per behandelarm

Long functie	Totale kosten (incl ziekenhuis)	Ziekenhuis component	Niet ziekenhuis component
FEV ₁ <40%	€ 65.250	€ 43.493	€ 21.756
40% < FEV ₁ <70%	€ 45.447	€ 25.002	€ 20.446
FEV ₁ >70%	€ 23.478	€ 6.669	€ 16.809

* SOC – best ondersteunende zorg

De geneesmiddelenkosten voor ivacaftor bedragen €246.375 per patiënt per jaar. In de base case is door de aanvragers aangenomen dat na 12 jaar het patent op ivacaftor verloopt en dat de prijs van een generiek middel vanaf dat moment 10% van de gepatenteerde prijs zal bedragen. Het model biedt de mogelijkheid deze aanname en de bedragen aan te passen. De aanvragers hebben in een scenario analyse de resultaten gepresenteerd indien wordt aangenomen dat er geen generiek middel beschikbaar zal komen en de prijs van ivacaftor constant blijft.

In het model is aangenomen dat de therapietrouw 91% bedraagt, gebaseerd op de resultaten uit de klinische studies. Deze 91% therapietrouw heeft in het model alleen effect op de prijs.

Indirecte niet-medische kosten

In de base case worden door de aanvragers alleen directe medische kosten betrokken in de analyse. Het model biedt de mogelijkheid om maatschappelijke kosten te betrekken in de analyse. In een scenario analyse worden de resultaten gepresenteerd wanneer de onder gepresenteerde maatschappelijke kosten worden betrokken.

In het model worden alleen productiviteitskosten berekend, en alleen in de vorm van werkkomsten. In de arm met ivacaftor worden meer inkomsten gegenereerd als gevolg van langer leven. Volgens de aanvragers wordt de frictiekostenmethode gehanteerd om productiviteitsverliezen te berekenen als gevolg van overlijden. Er wordt geen effect van ivacaftor toegewezen op deelname aan het arbeidsproces; er wordt geen rekening gehouden dat een groter aandeel van de CF patiënten kan gaan werken als gevolg van behandeling met ivacaftor. Er zijn geen schattingen gemaakt voor andere kostencategorieën anders dan productiviteit.

De aanvragers zijn uitgegaan van cijfers over werkparticipatie van Nederlandse CF patiënten (tabel 10)^y. Om de inkomsten ten gevolge van werk te berekenen is uitgegaan van het gemiddelde uurloon per leeftijdscategorie, afkomstig uit de kostenhandleiding en aangepast naar prijzen voor het jaar 2014 (tabel 11).

Tabel 10. Arbeidsparticipatie bij Nederlandse CF patiënten

Labour Statistic	Dutch CF Population	Dutch General Population**
Unemployed	26%*	5%
Full time employed	23%***	47%
Part-Time employed****	23%***	28%

*This includes those CF patients not capable of work (14%); ** OCED report 2012; *** Includes 14% with unknown data and assumes they have the same distribution as known respondents; ****NOTE: It was assumed that the 23% part-time workers work 50% of the full time employed for calculation purposes.

Tabel 11. Gemiddelde productiviteitskosten per uur, per leeftijdscategorie

Age range	EURO 2009 Price Level^[xxii]			Inflated to 2014 Price Level**		
	Total	Men	Wome n	Total	Men	Wome n
15 to 19 years	9,27	9,65	8,76	10,29	10,71	9,72
20 to 24 years	17,51	17,75	17,18	19,44	19,70	19,07
25 to 29 years	23,93	24,19	23,62	26,56	26,85	26,22
30 to 35 years	28,80	29,65	27,54	31,97	32,91	30,57
35 to 40 years	32,25	34,03	29,25	35,80	37,77	32,47
40 to 45 years	33,92	36,67	29,06	37,65	40,70	32,26
>45 years*	35,81	38,97	29,08	39,75	43,26	32,28
Average	30,02	32,49	25,94	33,32	36,06	28,79

* Assumed that the hourly rate for those >45 years is the average of the 4 age categories over 45 from Dutch Costing Manual; **Inflated with CPI of 11% for period 2009 – 2014.^[xxiii]

Met bovenstaande gegevens lijken totale werkkomsten per patiënt te worden geschat tot overlijden of tot de leeftijd van 65 jaar. Voor de frictiekosten wordt een periode van 53 weken (681,2 uur) gehanteerd. Er worden in het elektronische model geen aparte resultaten (inkomsten) van deze kostencategorie gepresenteerd.

Discussie:

- In de base case wordt aangenomen dat na het patentverloop op ivacaftor er een generiek op de markt zal komen met een veel lagere prijs (10%). Op dit moment is nog onzeker of er daadwerkelijk een generiek middel zal verschijnen op de markt. Het Zorginstituut is van mening dat in de base case moet worden uitgegaan van de huidige prijs van ivacaftor, zonder prijsreductie.
- De invulling van het maatschappelijk perspectief is beperkt gebleven tot een winst in arbeidsproductiviteit ten gevolge van een langere levensverwachting door behandeling met ivacaftor. Er wordt geen rekening gehouden met arbeidsverzuim als gevolg van ziekenhuisopnames, verschil in arbeidsparticipatie bij verschillende ziekte-ernst en andere kostencategorieën dan werkgerelateerd. Daarnaast lijken productiviteitskosten met een human capital methode te zijn benaderd, waardoor er veel te grote productiviteitswinsten worden toegekend. De gehanteerde methode richt zich alleen op de positieve kant van het maatschappelijk perspectief. Op deze wijze is niet duidelijk of bij een volledig maatschappelijk perspectief met een juiste wijze van berekenen van productiviteitsverliezen, de ICER zal dalen of stijgen.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gehanteerde directe medische kosten. Onzekerheden lijken voldoende onderzocht in de gevoeligheidsanalyses.

De WAR kan zich niet vinden in de gekozen invulling van het maatschappelijk perspectief. Er ontbreken kostencategorieën, welke niet zijn onderzocht in gevoeligheidsanalyses. Daarnaast is invulling van productiviteitskosten niet conform de methode van frictiekosten zoals deze in Nederland wordt gehanteerd. Er worden teveel inkomsten toegekend aan arbeidsparticipatie.

Door het gekozen maatschappelijk perspectief als scenario analyse te presenteren is wel voldoende inzichtelijk gemaakt wat het effect van een dergelijke hoeveelheid inkomsten is op de ICER vanuit gezondheidszorg perspectief.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

Interne validatie

Het model is technisch gevalideerd door een onafhankelijke derde partij; Syreon Research Institute. Volgens de aanvragers heeft deze partij de interne consistentie, transparantie en compleetheid van het model getoetst, alsmede invoerwaardes en aannames van het model. Bevindingen van de validatie zijn toegevoegd in een rapport.^{xxiv}

Externe validatie

Om te toetsen of de (kosten van) de vergelijkende behandeling best ondersteunende zorg overeen komt met de Nederlandse situatie is een Nederlandse longarts geconsulteerd.

Deze arts gaf aan dat de zorgkosten in Nederland hoger zijn, aangezien hier meer gebruik wordt gemaakt van dure inhalatie antibiotica. Medicatieprijzen voor best ondersteunende zorg zouden daardoor 20% hoger zijn dan de huidige gehanteerde prijzen. De aanvragers hebben een extra scenario toegevoegd met 20% hogere zorgkosten.

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses en scenario analyses

De volgende parameters zijn gevarieerd:

- Therapietrouw: 86% in plaats van 91%.
- Prijs generiek ivacaftor: Na 12 jaar wordt een prijs van 10% van de huidige prijs aangenomen .
- Reductie ziekenhuisopnames als gevolg van behandeling met ivacaftor: 59% in plaats van de 0% in de base case.
- Zorgkosten verhoogd met 20%. Als compensatie voor het feit dat mogelijk in Nederland meer gebruik wordt gemaakt van duurdere inhalatie antibiotica dan bij de Britse patiënten, waar de zorgconsumptie op was gebaseerd.
- Alternatieve hazard functie op basis van de studie van Buzzetti et al^{xxv}. Deze hazard functie rekent met een iets grotere verbetering op FEV₁ score dan in de base case.
- Alternatieve overlevingsfunctie. Gebaseerd op een gemiddelde overleving van CF patiënten van 35 en 55 jaar respectievelijk.
- Aanname dat FEV₁ curve tijdens de studieperiode gelijk was tussen best ondersteunende zorg en ivacaftor
- Aanname dat FEV₁ curve op basis van studieresultaten, na de studieperiode weer aan elkaar gelijk is.
- Scenario analyse met maatschappelijke kosten in de vorm van productiviteitswinsten en – kosten.

Effect op FEV₁ score: 4 scenario's met verschillende effecten van ivacaftor op FEV₁

1. Effect van ivacaftor op FEV₁ score houdt 144 weken aan. In deze periode is de afname 0%, na deze periode is de afname gelijk aan de patiënten die alleen met best ondersteunende zorg worden behandeld
2. Als scenario 1, na 144 weken is de afname van FEV₁ score 50% vergeleken met best ondersteunende zorg.
3. Effect van ivacaftor is 144 weken afname op FEV₁ van 0%, daarna jaarlijks 0,81% afname.
4. Effect van ivacaftor is levenslang. Afname in FEV₁ score is jaarlijks 0,81%, levenslang. In de groep met best ondersteunende zorg is de afname jaarlijks 1,73%, levenslang.

Utiliteiten

Aangezien er een slechte correlatie werd gevonden van tussen EQ-5D scores en FEV₁ status en bovendien utiliteiten erg hoog bleken, zijn 3 alternatieve utiliteitsschattingen onderzocht in scenario analyses (tabel 12)

Tabel 12: alternatieve scenario's schattingen utiliteiten

FEV ₁ category	Basecase: EQ-5D VAS score	Alternative I: STRIVE EQ-5D 3L index	Alternative II: Physician Survey (EQ-5D 5L)	Alternative III: Gee, et al. (adapted by Whiting, ea. 2014)
Normal (≥ 90%)	0,97	0,926	0,98	0,803*
Mild (70-89%)	0,95	0,912	0,88	0,803
Moderate (40-69%)	0,89	0,899	0,67	0,749
Severe (< 40%)	0,83	0,871	0,37	0,688

*Note: this analysis defines FEV₁ as >70% and does not separate out those patients with FEV₁>90%
These alternative scenarios are assessed in the sensitivity analysis.

Probabilistische gevoeligheidsanalyse

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De WAR kan zich vinden in de gekozen gevoeligheidsanalyses.

Wel is de WAR van mening dat de base case normaliter uit moet gaan van een volledig maatschappelijk perspectief en het gezondheidsperspectief als scenario analyse kan worden gepresenteerd.

Indien aannames of een base case worden aangepast, horen de gevoeligheidsanalyses tevens opnieuw op de nieuwe base case te worden uitgevoerd.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale kosten, effecten en kosteneffectiviteitsratio's

Onderstaande tabellen worden door de aanvragers als resultaten van de base case gepresenteerd. In deze base case zijn de volgende aannames gedaan:

- Generieke prijs van ivacaftor van 10% over 12 jaar.
- Zorgkosten op basis van Britse data, met Britse kostprijzen (~15% lager)
- Een vast aantal exacerbaties/ patiënt/ jaar
- Gezondheidszorg perspectief

Behandeling met ivacaftor resulteert in een winst in kwaliteit van leven en een toename in levensjaren ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie tabel 11, 12). De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs) door toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg: € 173.392 per LYG en € 172.278 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg alleen (zie tabel 13).

Tabel 11: Base case van de fabrikant: Incrementele effecten van toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg

Effects	Discount rate 1,5%			Discount rate 0%		
	SOC	SOC + Ivacaftor	Diff.	SOC	SOC + Ivacaftor	Diff.
LY (in yrs)	10,80	22,60	11,80	12,30	30,84	18,54
QALYs	9,50	21,37	11,87	10,78	29,25	18,46

Tabel 12: Base case van de fabrikant: totale en incrementele kosten van toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg.

Costs	Discount rate 4,0%			Discount rate 0%		
	SOC	SOC + Ivacaftor	Diff.	SOC	SOC + Ivacaftor	Diff.
Total costs	€311.521	€2.356.925	€2.045.404	€444.687	€3.443.702	€2.999.016

Tabel 13: Base case van de fabrikant: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's.

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 173.392/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 172.278/QALY

Indien de base case meer wordt aangepast naar de Nederlandse situatie, worden de volgende parameters veranderd in het elektronische model:

- Vaste prijs van ivacaftor (geen generieke prijs na 12 jaar)
- Zorgkosten op basis van Nederlandse kostprijzen, aangepast naar het jaar 2014
- Schatting van het aantal exacerbaties is afhankelijk van de longfunctie
- Gezondheidszorgperspectief, aangezien de invulling van het maatschappelijk perspectief niet conform de richtlijnen is uitgevoerd.

Het model genereert dan de volgende (verdisconteerde) resultaten:

Tabel 14: Incrementele kosten en effecten van toevoegen van ivacaftor aan best ondersteunende zorg.

Standard of Care	230.951 €	6,36	--	--	Reference
Standard of Care + Kalydeco	3.323.526 €	17,99	3.092.575 €	11,62	266.074 €

In deze base case is de ICER toegenomen met ongeveer €90.000/QALY ten opzichte van de eerder door de aanvragers aangeleverde ICER. Het verschil wordt nagenoeg volledig uitgemaakt door een toename in kosten in de ivacaftor arm.

In tabel 14 staan de totale en incrementele kosten en QALY's van deze alternatieve base case uitgesplitst naar leeftijdscategorie. Uit deze tabel valt op te maken dat toepassing van ivacaftor bij de meest jonge patiënten het meest doelmatig is.

Tabel 15: Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse uitgesplitst per leeftijdscategorie

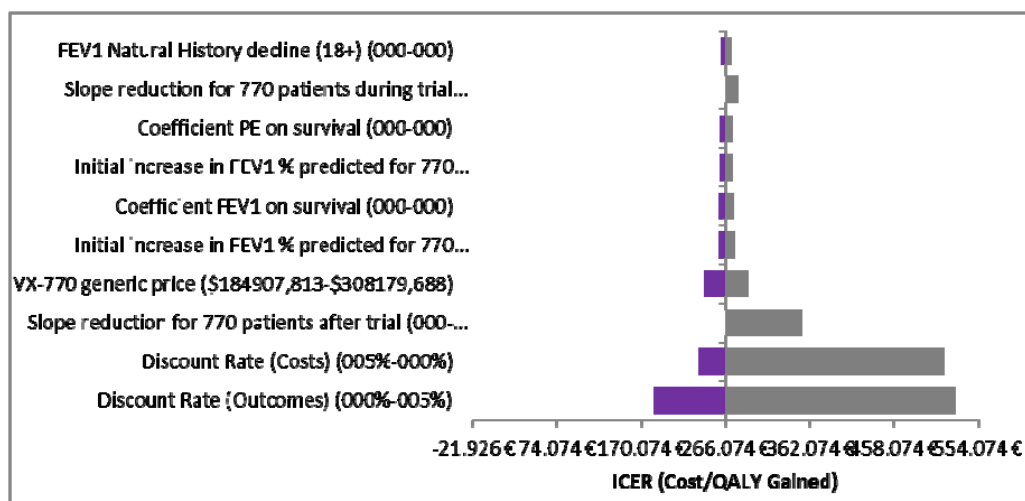
Age Group (years)	Incrementals		ICER (Cost/QALY)
	Cost	QALYs	
6 to 9	4.481.756 €	19,0	236.226 €
10 to 14	3.969.959 €	16,4	242.365 €
15 to 19	3.473.743 €	13,1	264.444 €
20 to 24	2.916.294 €	9,9	293.501 €
25 to 29	2.349.390 €	7,5	313.173 €
30 to 34	2.055.460 €	6,5	318.016 €
35 to 39	2.069.536 €	6,6	311.660 €
40 to 44	1.431.277 €	4,2	340.668 €
45+	1.089.588 €	3,0	361.301 €

3.2

Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

Als de base case wordt aangehouden die het meest overeenkomt met de Nederlandse situatie (de tweede base case in de vorige sectie), zijn de 10 parameters uit onderstaand tornado diagram het meest van invloed op de ICER. (figuur 3). Uit deze figuur valt op te maken dat de parameters die het meest invloed hadden op de hoogte van de ICER te maken hadden met de disconteringsvoet effecten en kosten (5% vs 0%). Indien wordt aangenomen dat na de trial periode het effect van ivacaftor gelijk is aan best ondersteunende zorg, is van groot effect op de ICER.



Figuur 3: Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses.

Scenario analyses

Table 16: Scenario analyses results,				
Scenario:	Incrementele Life years	Incrementele kosten (€)	Incrementele QALYs	ICER (€/QALY)
Base case	11,89	€ 3.092.575	11,62	€ 266.074
Includeren productiviteitskosten	11,89	€ 2.766.285	11,62	€ 238.001
Kosten + 20%	11,89	€ 3.119.408	11,62	€ 268.382
Additionele reductie ziekenhuiskosten 59%	11,89	€ 3.013.351	11,62	€ 259.258
Mediane leeftijd 35 jaar	9,95	€ 2.629.971	9,68	€ 271.805
Mediane leeftijd 55 jaar	14,55	€ 3.712.196	14,36	€ 258.444
Vast aantal exacerbaties/jaar	11,80	€ 3.436.849	11,87	€ 289.476
Generieke prijs na 12 jaar 10% van huidig	11,89	€ 2.037.413	11,62	€ 175.291

Uit tabel 16 valt op te maken dat includeren van het maatschappelijk perspectief, zoals deze nu door de aanvragers is vormgegeven, leidt tot een reductie in incrementele kosten van ongeveer €300.000 per patiënt. Deze kostenreductie leidt tot een reductie van de ICER met bijna €30.000/QALY tot €238.001/QALY.

De parameter met de grootste impact op de ICER was de aanname dat 12 jaar na opname in het GVS een generiek middel op de markt zal zijn met de prijs van 10% van de huidige prijs van ivacaftor. De ICER lijkt het meest gevoelig voor kosten van het geneesmiddel. Op basis van het tornado diagram lijkt de ICER wat betreft effecten het meest gevoelig voor aannames voor extrapolatie van longfunctie.

In tabel 17 zijn de resultaten weergegeven van de verschillende scenario analyses die door de aanvragers zijn uitgevoerd met de originele base case van €172.278/QALY.

Alternatieve utiliteitswaarden afkomstig van Gee et al (tabel 10) hadden met name effect op de ICER. Dit is te verklaren aangezien zij over het algemeen lagere utiliteitscores hanteren. Incrementele utiliteiten ten gevolge van levenswinst zijn dan minder hoog.

De grootste impact op de ICER werd veroorzaakt door minder gunstige aannames van verandering van FEV₁ scores door ivacaftor. In het minst gunstige scenario, waar men aanneemt dat de werkzaamheid van ivacaftor slechts 144 weken bedraagt, steeg de ICER naar €500.000/QALY.

Tabel 17: Resultaten scenario analyses door aanvragers

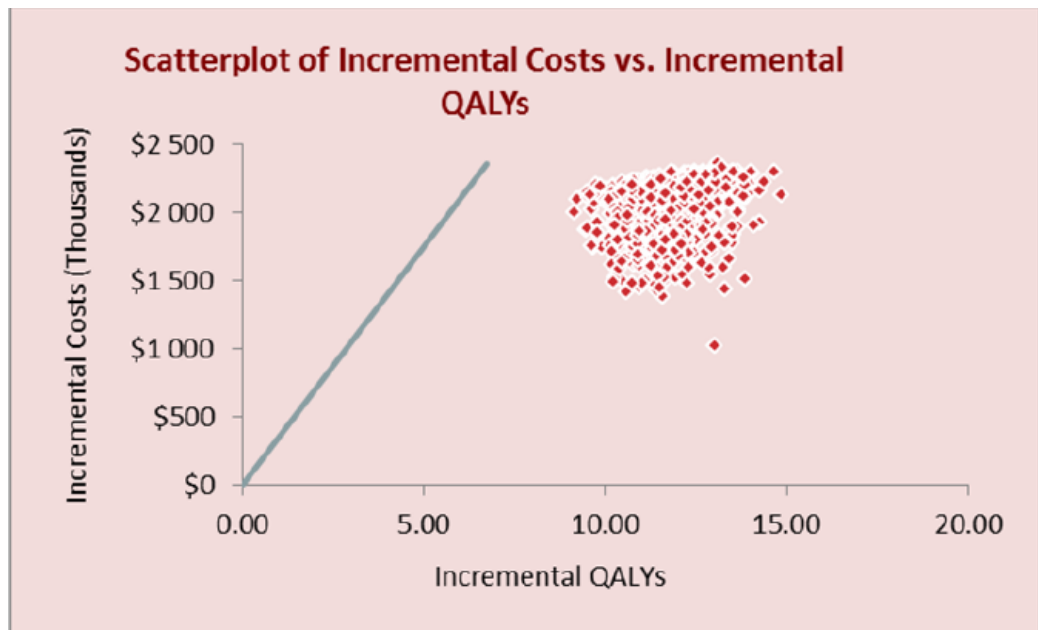
Scenario's	Incr. LE gain (undiscounted)	Incr. costs (discounted)	ΔQALY (discounted)	ICER (€/QALY)
PPFEV₁ predicted over time				
Ivacaftor: 0% decline for 144 weeks equal to SOC thereafter	5,05	€1.903.122	3,81	€500.023
Ivacaftor: 0% decline for 144 weeks equal to 50% SOC thereafter	9,37	€1.966.224	6,64	€295.929
Ivacaftor: 0% decline for 144 weeks then 0,81% annual decline thereafter	10,25	€1.981.957	6,98	€284.127
Ivacaftor: 0,81% annual decline from week 1 and thereafter. SOC: decline 1,73% per annum	9,41	€1.959.549	6,39	€300.549
Utility Values				
EQ-5D index values from STRIVE	18,54	€2.045.404	11,00	€185.937
Gee (Whiting et al utilities)	18,54	€2.045.404	9,79	€208.937
Physician Survey	18,54	€2.045.404	12,73	€160.615
Cost inputs				
Adherence rate of 86%	18,54	€1.932.862	11,87	€162.799
Reductions in hospitalization (70,4%) based on GOAL	18,54	€2.031.912	11,87	€171.142
CF costs 20% higher based on expert opinion	18,54	€2.058.799	11,87	€173.407
Assumption on ivacaftor generic price				
20% of branded list price	18,54	€2.193.911	11,87	€184.787
30% of branded list price	18,54	€2.342.415	11,87	€197.295
Alternative Hazard function				
Alternative Hazard Function using Buzzetti	21,89	€2.029.190	13,71	€148.008

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

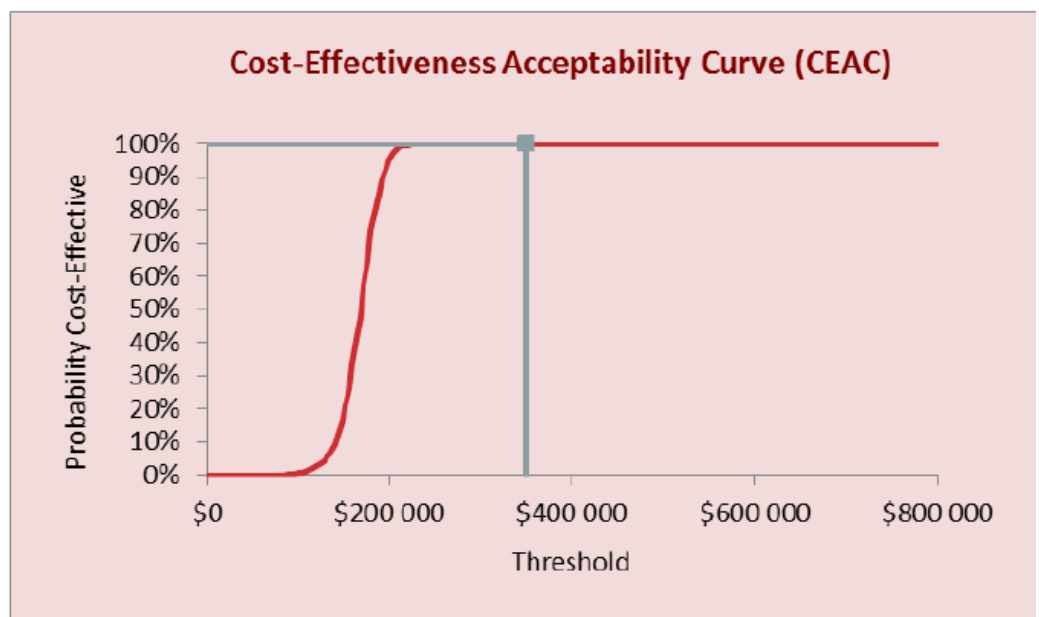
Figuur 4 geeft een scatterplot weer van de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse bij 1000 iteraties. Deze PSA is uitgevoerd op de originele base case van €172.278/QALY. In figuur 5 is de CEAC weergegeven.

Uit figuur 4 is op te maken dat de spreiding van de resultaten relatief gering is. In figuur 5 hebben de aanvragers een referentiewaarde aangehouden bij een willingness to pay van €350.000/QALY. Bij deze referentiewaarde zou de kans dat toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg als kosteneffectief kan worden beschouwd, 100% zijn.

Uit deze figuur is tevens op te maken dat indien een referentiewaarde van €80.000/QALY wordt aangehouden de kans 0% is dat toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg als kosteneffectief kan worden beschouwd.



Figuur 4: Incrementele kosten en effecten van toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties.



Figuur 5: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

4 Discussie en conclusie

De aanvragers hebben een economische evaluatie opgesteld dat de kosteneffectiviteit onderzoekt van toepassing van ivacaftor bij patiënten met cystische fibrose met een klasse III gating-mutatie. Door middel van een Markov-model is op patient-level ziekteprogressie en overleving geschat bij de huidige behandeling best ondersteunende zorg en toevoegen van ivacaftor aan best ondersteunende zorg.

De aanvragers rapporteren in de base case een ICER van €172.278/QALY. In dat scenario wordt uitgegaan dat 12 jaar na opname in het GVS een generiek middel op de markt zal komen met een prijs van 10% van de huidige prijs van ivacaftor. Het is op dit moment niet duidelijk of deze aanname realistisch is. In de analyse zal daarom uitgegaan moeten worden van de huidige kostprijs van ivacaftor. Als verder wordt uitgegaan van Nederlandse kostprijzen van zorgconsumptie en het optreden van exacerbaties afhankelijk wordt gemaakt van de longfunctie, zal de ICER verder stijgen.

Het Zorginstituut verwacht dat een ICER in deze base case van €266.074/QALY meer aansluit bij de Nederlandse situatie. De kosten worden nagenoeg volledig bepaald door de geneesmiddelkosten. De effecten worden bepaald door de overleving en longfunctie.

De ICER bleek verder met name gevoelig voor aannames over het effect van ivacaftor op de longfunctie (FEV_1) en discontering van effecten. Indien aan wordt genomen dat ivacaftor de achteruitgang in longfunctie stopt gedurende de periode van de klinische trials en daarna gelijk is aan best ondersteunende zorg, was de ICER € 500.023/QALY.

Indien een referentiewaarde van €80.000/ QALY wordt aangehouden is de kans dat behandeling van ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, 0%.

De WAR heeft de volgende opmerkingen bij de analyse:

- De analyse techniek
 - Het risico op (voorkomen van) longtransplantaties is niet verwerkt in het model.
 - Het model is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorgperspectief. In Nederland hoort een farmaco-economische evaluatie uit te zijn gevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Productiviteitsverliezen horen te worden berekend met de frictiekosten methode. In de hier gehanteerde methode worden alleen grote besparingen als gevolg van inkomsten door deelname aan het arbeidsproces gegenereerd. De gehanteerde rekenmethode is niet conform te richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Bovendien zijn veel kostencategorieën niet betrokken in de analyse of onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. Op deze wijze wordt alleen aandacht besteed aan een positieve kant van het maatschappelijk perspectief. Het is niet duidelijk of vanuit een volledig maatschappelijk perspectief de ICER zal dalen of stijgen. Wel is inzichtelijk gemaakt dat een verdisconteerde reductie in kosten als gevolg van productiviteitswinsten van rond de €300.000, nog steeds tot een ICER van bijna €240.000/QALY leidt.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Ondanks dat het model veel opties biedt om de base case aan te passen

aan de Nederlandse situatie zijn de gevoeligheidsanalyses voor een groot deel uitgevoerd op een base case met aannames waarmee het Zorginstituut niet akkoord is gegaan.

Eindconclusie

De WAR acht een ICER vanuit gezondheidszorg perspectief van €266.07/QALY aannemelijk. Indien een referentiewaarde van €80.000/QALY wordt aangehouden is de kans dat ivacaftor een kosteneffectieve interventie is, 0%

De WAR is van mening dat op basis van de invulling van het maatschappelijk perspectief, de analyse methodologisch onvoldoende is uitgevoerd. Echter, de WAR is ook van mening, dat de analyse wel van voldoende methodologische kwaliteit is om te kunnen adviseren.

Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad zoals afgerond in haar vergadering van 15 december 2014

-
- ⁱ SmPC ivacaftor (Kalydeco®) 2014
- ⁱⁱ Long Alliantie Nederland. Longziekten feiten en cijfers 2013. Hoofdstuk 6 Cystic Fibrosis
- ⁱⁱⁱ Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en Nederlandse Cystische Fibrosis Stichting. Richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg; 2007.
- ^{iv} European Medicine Agency. Public summary of opinion on orphan designation N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ^v Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Rapportage Nederlandse CF-Registratie 2011. 2011. Beschikbaar via: www.cfonderzoek.nl/cf-registratie.
- ^{vi} Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012 Sep;142(3):718-24.
- ^{vii} Murray CLJU, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380: 2197–223
- ^{viii} Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al.; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-72.
- ^{ix} Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1219-25
- ^x McKone E, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation: response through 144 weeks of treatment (96 weeks of persist). *Pediatr Pulmonol* 2013;48(S36):287. Abstract 227
- ^{xi} De Boeck K, Paskavitz J, Chen X, Higgins M. Ivacaftor, a CFTR potentiator, in cystic fibrosis patients who have a non-G551D-CFTR gating mutation: Phase 3, part 1 results. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(S36):292. Abstract 241.
- ^{xii} Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18(18).
- ^{xiii} Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
- ^{xiv} UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2012: Summary. September 2013.
- ^{xv} Jackson AD, Daly L, Jackson AL, et al. Validation and use of a parametric model for

projecting cystic fibrosis survivorship beyond observed data: a birth cohort analysis. *Thorax* 2011;66(8):674-679.

^{xvi} Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007;151:134-9.

^{xvii} De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, et al. Relationship Between Exacerbation Frequency And Clinical Outcomes In Patients With Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A1113.

^{xviii} Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62:360-7

^{xix} Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.

^{xx} Wyatt H, Ingram A, Wasiake R, et al. Genotype, Disease Severity, and Healthcare Resource Use by Patients With Cystic Fibrosis in the United Kingdom National Health Service. Presented at the 36th European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Conference, Lisbon, Portugal, 12-15 June, 2013.

^{xxi} Barry PJ, Plant BJ, Nair A, et al. Effects of Ivacaftor in cystic fibrosis patients carrying the G551D mutation with severe lung disease. *Chest* 2014;146:152-8

^{xxii} Hakkaart- van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerde versie 2010. College voor zorgverzekeringen.

^{xxiii} Consumentenprijzen; prijsindex 2006=100. Centraal Bureau voor de Statistiek, Den Haag/Heerlen 11-11-2014.

^{xxiv} Syreon health economics. Validation of Kalydeco Cost effectiveness model. Syreon Research Institute, march 2014

^{xxv} Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012;11:24-9.

Kostenconsequentieraming ivacaftor
Kalydeco® bij de behandeling van cystische
fibrose

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

Datum 15 december 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014109479
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1	Uitgangspunten—7
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—7
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—8
2	Kostenconsequentieraming—9
3	Conclusie—11
4	Referenties—13

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als ivacaftor (Kalydeco®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van de vergelijkende behandeling.

Geregistreerde indicatie

Ivacaftor (Kalydeco®) is geïndiceerd voor behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die één van de volgende 'gating-' (klasse-III-) mutaties in het CFTR-gen hebben: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R.¹

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg. Deze behandeling is gericht op het bestrijden van longinfecties en ontstekingen (antibiotica), klaren van taaislijm (mucolytica) en verbeteren van de voedingstoestand (pancreasenzym suppletie).²

Patiëntenpopulatie

De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft vastgesteld dat toevoeging van ivacaftor aan best ondersteunende zorg bij de behandeling van cystische fibrose bij patiënten met één van de gating-mutaties G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R in het CFTR-gen, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van best ondersteunende zorg alleen.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

De prevalentie van CF (cystische fibrose) is ongeveer 1,2:10.000 Europese inwoners (~2000 Nederlanders)ⁱⁱⁱ. De Nederlandse Cystische Fibrose Stichting schat op basis van data in hun register dat circa 1490 Nederlanders CF hebben. In 2012 waren gegevens over 1452 patiënten in de NCFS registratie opgenomen. Uit de gegevens van het Nederlandse register over 2012 volgt dat er 33 patiënten zijn met een (klasse III) 'CFTR gating mutatie'. Eén daarvan is jonger dan zes jaar.

In een recente brief van de NCFS gericht aan Zorginstituut Nederland, meldt de NCFS dat er op dit moment 36 patiënten zijn met één van de onderzochte klasse III mutaties. De NCFS meldt dat er tevens nog 5 patiënten in Nederland zijn met één van de niet onderzochte klasse III gating-mutaties. Volgens de NCFS zijn de gating-mutaties bij deze 5 patiënten pathofysiologisch vergelijkbaar met de onderzochte mutaties en zouden deze 5 patiënten eveneens baat hebben bij behandeling met ivacaftor.

In de berekening wordt uitgegaan van **36 patiënten per jaar**, die zullen worden behandeld met ivacaftor. Er zijn geen gegevens over het aantal nieuwe patiënten dat jaarlijks met één van de gating-mutaties voor behandeling in aanmerking zal komen. Ondanks dat volgens de aanvragers geen nieuwe patiënten worden verwacht, wordt genomen dat het aantal potentiële patiënten jaarlijks met één toe zal nemen.

In de berekening uit worden gegaan van een ruime schatting van **36-38 patiënten over 3 jaar**.

Tevens worden als extra scenario de kosten geraamd indien de bovengenoemde 5 patiënten eveneens met ivacaftor zullen worden behandeld.

1.2 Indicatieverbreding

De aanvragers achten de kans op off-label gebruik klein, gezien de indicatiestelling voor toepassing van ivacaftor bij zeer specifieke genmutaties is.

Door de aanvragers wordt aangegeven dat in Nederland een compassionate use programma bestaat voor patiënten met een R117H mutatie op minstens één van beide allelen. Op dit moment wordt er door de behandelaren geen gebruik gemaakt van dit programma.

Zoals in bovenstaande paragraaf genoemd, geeft de NCFS aan dat in Nederland enkele patiënten bestaan met functionele gelijkwaardige gating-mutatie, welke door een andere genmutatie wordt veroorzaakt dan genoemd in de geregistreerde indicatie. De NCFS verwacht gezien de functionele overeenkomsten van de aandoening dat deze patiënten evenveel baat hebben bij behandeling met ivacaftor, als de patiënten die één van de geregistreerde mutaties hebben. Het gaat om vijf patiënten.

Enkele maanden geleden zijn door de fabrikant de eerste studieresultaten online gepubliceerd van een fase III trial, waarin toepassing van ivacaftor wordt gecombineerd met lumacaftor bij patiënten met de genmutatie F508del^{iv}. F508 del is de meest prevalentie mutatie bij CF en komt bij ongeveer 55%- 80% van de Nederlandse patiënten voor. Het gaat hier specifiek om de gecombineerde toepassing van beide middelen. Eerder is al aangetoond dat toepassing van ivacaftor

monotherapie bij deze patiëntengroep niet werkt.

In augustus 2014 is door de EMA reeds een status voor weesindicatie afgegeven voor de combinatie lumacaftor/ivacaftor bij cystische fibrose. Goedkeuring voor de combinatie lumacaftor/ivacaftor door de FDA zal eind 2014 worden aangevraagd. Mogelijk dat in de toekomst voor ivacaftor verdere indicatieuitbreiding zal worden aangevraagd.

1.3 Substitutie

Ivacaftor zal worden toegevoegd aan de huidige behandelstandaard met best ondersteunende zorg. Er zal geen substitutie met een andere behandeling plaatsvinden.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

Dosering

De aanbevolen dosering voor ivacaftor is tweemaal daags een tablet van 150 mg (totaal 300 mg/ dag). De AIP voor een verpakking van 56 tabletten bedraagt volgens de aanvragers € 18.900. De optimale duur van behandeling is niet bekend. Aangenomen wordt dat deze levenslang is.

Per jaar zullen 13,1 verpakkingen (365/28) per patiënt nodig zijn. De totale kosten per patiënt per jaar bedragen € 246.375.

Tabel 1: Kosten per patiënt voor toepassing van ivacaftor bij cystische fibrose

	ivacaftor
Dagelijkse dosering*	300 mg
aantal tabletten /dag	2
inkoopkosten per 56 tabletten (28 dagen) (A.I.P.)	€18.900
Totale kosten per jaar	€ 246.375

* gebaseerd op de DDD van de WHO

1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Alle 36 patiënten in Nederland bekende patiënten met de CFTR-mutaties waarvoor ivafactor is geregistreerd zullen worden behandeld met ivacaftor
- Een therapietrouw van 100% wordt aangenomen
- Behandeling zal levenslang plaatsvinden
- In een extra scenario worden de kosten van behandeling van de huidige 5 patiënten met een andere functionele gating-mutatie, zoals genoemd door de NCFS
- De aanvragers verwachten niet dat de komende 3 jaar nieuwe patiënten bij zullen komen. Desalniettemin wordt in deze berekening uitgegaan dat er ieder jaar één nieuwe patiënt bij zal komen. Het aantal potentiële patiënten wordt geschat op 38 patiënten in 2017.

2 Kostenconsequentieraming

In tabel 2 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer ivacaftor aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie cystische fibrose.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ivacaftor aan het behandelarsenaal voor cystische fibrose

jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar ivacaftor
2015	100%	36	€ 8.869.500
		41*	€ 10.101.375
2016	100%	37	€ 9.115.875
		42*	€ 10.347.750
2017	100%	38	€ 9.362.250
		43*	€ 10.594.125

* Aantal patiënten inclusief de 5 patiënten met een functionele gating-mutatie anders dan genoemd in de geregistreerde indicatie.

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van ivacaftor niet zal leiden tot besparing op het BKZ.

3 Conclusie

Uitgaande van 38 patiënten in 2017 en een scenario dat 5 extra patiënten in de dagelijkse praktijk met ivacaftor zullen worden behandeld (buiten de geregistreerde indicatie om, waarvoor bewijs nog moet worden geleverd), zal de opname van ivacaftor (Kalydeco®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten van € 9,4 - €10,6 miljoen ten laste van het farmaciebudget. De behandelduur met ivacaftor is levenslang.

Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad zoals afgerond in haar vergadering van 15 december 2014

4 Referenties

¹ SmPC ivacaftor (Kalydeco®) 2014

² Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic Fibrosis. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg; 2007.

ⁱⁱⁱ European Medicine Agency. Public summary of opinion on orphan designation N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.

^{iv} Vertex, juni 2014. Two 24-Week Phase 3 Studies of Lumacaftor in Combination with Ivacaftor Met Primary Endpoint with Statistically Significant Improvements in Lung Function (FEV1) in People with Cystic Fibrosis who have Two Copies of the F508del Mutation. Geraadpleegd 8 oktober 2014 via <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=856185>